

COUNTWAY LIBRARY



HC 5CF2 K

PAUL H. RÖMER
DIE EPIDEMISCHE
KINDERLÄHMUNG

12 A 5



Die epidemische Kinderlähmung

(Heine-Medinsche Krankheit).

Von

Professor Dr. Paul H. Römer,

Abteilungsvorsteher am Institut für Hygiene
und experimentelle Therapie in Marburg.

Mit 57 in den Text gedruckten Abbildungen.



Berlin.

Verlag von Julius Springer.

1911.

10552 W. 2
Copyright 1911 by Julius Springer in Berlin.

Digitized by the Internet Archive
in 2024

Druck der Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Frosche)
Berlin und Posenstraße.

Vorwort.

Die im Herbst des Jahres 1909 in Marburg (Hessen-Nassau) und Umgebung aufgetretenen Fälle von epidemischer Kinderlähmung, der sogenannten Heine-Medinschen Krankheit, gaben mir zu einer Reihe von ätiologischen Untersuchungen über diese Erkrankung Gelegenheit. Ein großer Teil dieser Studien, insbesondere der tierexperimentellen Untersuchungen, ist bereits in kurz gefaßten Berichten in der Münchener medizinischen Wochenschrift sowie in einzelnen Vorträgen im ärztlichen Verein zu Marburg und vor dem 27. Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden niedergelegt.

Das nachfolgende Buch sollte ursprünglich lediglich eine nicht für die Öffentlichkeit bestimmte geordnete Zusammenstellung dieser in den einzelnen Berichten verstreuten und naturgemäß nicht übersichtlich und nicht logisch angeordneten Ergebnisse meiner Untersuchungen sein. Während dieser Arbeit aber erweiterte sich der Plan und gestaltete sich zu den im folgenden niedergelegten Ausführungen. Das Material wuchs nach zwei Richtungen hin.

Zunächst erkannte ich sehr bald, daß lediglich die Zusammenstellung meiner eignen bescheidenen Untersuchungsergebnisse ein recht unvollständiges Bild des derzeitigen Standes der Poliomyelitisforschung liefern würde. Ähnlich wird es wohl jedem experimentell arbeitenden Poliomyelitisforscher gehen, wenn er, gestützt lediglich auf sein eigenes Material, sich Rechenschaft über das Erarbeitete zu geben versucht. Es ist das leicht erklärlich, da erfolgreiche experimentelle Poliomyelitisforschung bisher mit Sicherheit nur durch Versuche am Affen betrieben werden konnte. Die Kosten der Anschaffung und der Haltung dieser Versuchstiere ziehen aber ohne weiteres der Ausdehnung der Versuche gewisse — und in unseren Verhältnissen sogar recht enge — Grenzen. Ich habe daher die Arbeiten auch der anderen Forscher, die in den letzten zwei Jahren das Poliomyelitisproblem so erfolgreich angegriffen haben, mit meinen eigenen Untersuchungsergebnissen zusammennehmen müssen, um nur ein halbwegs abgerundetes Bild des derzeitigen Standes der Poliomyelitisforschung mir zu verschaffen. Nachdem diese Arbeit geleistet war, wurde ich von befreundeter Seite darauf hingewiesen,

daß wohl auch die Öffentlichkeit Interesse für eine derartige Zusammenstellung haben würde. In der Befolgung dieses Rates aber wuchs das Material noch in einer anderen Richtung.

Mit den experimentellen Arbeiten verknüpfte sich ganz unwillkürlich auch ein recht ausgedehntes literarisches Studium, wobei manche von den in der Literatur niedergelegten zahlreichen Arbeiten über die spinale Kinderlähmung durch die experimentellen Studien am Affen in eine neue Beleuchtung gerückt wurden. So habe ich denn auch das in zahlreichen und zum Teil recht schwer erreichbaren, vielfach in ausländischen Zeitschriften verstreute literarische Material dem Leser tunlichst geordnet zugänglich zu machen versucht.

Wenn ich dabei von der Voraussetzung ausgehe, daß für den Leser eine derartige übersichtlich geordnete Darstellung der Entwicklung unserer Kenntnisse vom Wesen der Heine-Medinschen Krankheit bis zu dem heutigen Stande der Forschung von Interesse ist, so leitet mich dabei vor allem eine an mir selbst gemachte Erfahrung. Als im Spätsommer des Jahres 1909 die Berichte von epidemischem Auftreten der Kinderlähmung in Deutschland erschienen, handelte es sich, wie ich gestehen muß, um eine mir persönlich noch recht wenig bekannte Krankheit. Zwar war mir aus meiner eigenen Studentenzeit das klassische Bild der spinalen Kinderlähmung, so wie es etwa in der hervorragenden Monographie von Heines niedergelegt ist, noch leidlich bekannt; auch waren gelegentlich Berichte von epidemischem Auftreten der Krankheit zu meiner Kenntnis gekommen. Indes, wie es leicht geht, wenn man nicht unmittelbar von einer Sache berührt wird, war mir doch ziemlich vollständig entgangen, daß diese Erkrankung von Anfang der 90er Jahre ab ein vollständig anderes Gesicht bekommen hatte, als ihr die meisten Lehrbücher gaben. So war denn die epidemische Kinderlähmung, als sie im Sommer 1909 in Deutschland zum ersten Male mehr von sich reden machte, im wesentlichen für mich ein Novum. Ich tue wohl manchem Fachgenossen nicht unrecht, wenn ich auch bei ihm ein ähnliches mangelhaftes Vertrautsein mit der Heine-Medinschen Krankheit annehme, zumal in solchen Gegenden, die bisher noch nicht seuchenhaft von der Erkrankung berührt wurden. Vielleicht ist in dieser Richtung das nachfolgende Büchlein willkommen, zumal wenn es sich bestätigen sollte, daß wir in Deutschland leider noch nicht ans Ende unserer Erfahrungen in der praktischen Berührung mit der unheimlichen Seuche gekommen sind. Die letzten Berichte aus Berlin lassen wenigstens fürchten, daß die spinale Kinderlähmung bei uns noch mehr Unheil anrichten wird.

Daß es mir persönlich dann möglich war, mich rasch mit dem klinischen Bilde, dem epidemiologischen Charakter und der allgemeinen

Bedeutung der scheinbar neuen Seuche vertraut zu machen, verdanke ich nicht zuletzt dem freundschaftlichen Zusammenarbeiten mit Herrn Professor Dr. Eduard Müller, dem Direktor der hiesigen medizinischen Poliklinik, dessen klinische und epidemiologische Forschungen ich Schritt für Schritt begleiten und später auf experimentellem Wege ergänzen konnte.

Ich habe mich in den nachfolgenden Ausführungen, welche das Résumé aus meinen gesamten Studien wiedergeben sollen, tunlichst bemüht, alles Lehrbuchhafte zu vermeiden. Es ergibt sich das aber eigentlich schon von selbst, da, wie im folgenden gezeigt werden wird, die Poliomyelitis trotz mancher bemerkenswerter Fortschritte doch noch so viele Rätsel birgt, daß es ohnehin reizvoller ist, mehr auf die noch zu lösenden Probleme einzugehen als in einer Darstellung des bereits Bekannten sich allzusehr zu verlieren. Indem ich gerade den Teil der noch zu leistenden Arbeit in der Poliomyelitidforschung immer besonders hervorgehoben habe, hoffe ich, das Ermüdende, das einer größtenteils referierenden Arbeit wie der folgenden notwendigerweise anhaftet, wenigstens zum Teil neutralisiert zu haben. Wo es nicht gelungen sein sollte, bitte ich den Leser, die gute Absicht zwar nicht für die Tat zu nehmen, sie aber wohlwollend zu meinen Gunsten in Rechnung zu setzen.

Bei den im folgenden geschilderten rein experimentellen Untersuchungen erfreute ich mich der außerordentlich verständnisvollen und unermüdlichen Mitarbeit des Herrn Dr. Joseph, jetzigen Assistenten an der bakteriologischen Abteilung der Höchster Farbwerke.

Marburg a. d. Lahn, im Mai 1911.

Römer.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Erstes Kapitel.

Entwicklung unserer Kenntnisse vom Wesen der Heine-Medinschen Krankheit.

Nomenklatur 1. Historischer Überblick 5.

Zweites Kapitel.

Symptomatologie der Erkrankung beim Menschen.

1. Historische Vorbemerkungen 9
Zeitperiode bis Heine 9. Heines Arbeiten 10. Von Heine bis Medin 15. Von Medin bis Wickman 18.
2. Symptomatologie der Erkrankung des Menschen 19
Inkubationsstadium 19. Prodromalsymptome 20. Lähmungsstadium 21. (Abortive Formen 21. Spinale Formen 22. Unter dem Bilde der Landry'schen Paralyse verlaufende Formen 24. Bulbäre und pontine Formen 25. Zerebrale Formen 26. Ataktische Formen 26. Polyneuritische Formen 26. Meningitische Formen 27.) Prognose 27. Sporadische Kinderlähmung 28.

Drittes Kapitel.

Ätiologie der Erkrankung.

1. Mikroskopische, kulturelle und tierexperimentelle Untersuchungen 30
Älteste ätiologische Anschauungen 30. Strümpells Hypothese 31. Kokkenära 33. Häufung bakteriologisch negativer Befunde 34. Eigene bakteriologische Untersuchungen 36. Beachtenswerte mikroskopische Befunde 38. Spezifische Zelleinschlüsse 39. „Kulturen“ des Poliomyelitisvirus 41. Tierexperimentelle Untersuchungen 42.
2. Der Affe als Versuchstier für die Poliomyelitisforschung. — Klinisches Bild der experimentellen Affenpoliomyelitis. 44
Landsteiners grundlegender Versuch 44. Eigene Affenversuche 46.
 - a) Herkunft der zu meinen Infektionsversuchen benutzten Stämme des Poliomyelitisvirus 48
Gewinnung des Poliomyelitisvirus 48. Empfänglichkeit des Affen für das Poliomyelitisvirus 59.
 - b) Klinisches Bild der experimentellen Affenpoliomyelitis 61

Inkubationsstadium 61. Prodromalsymptome 62. Lähmungsstadium 64. (Poliomyelitis acutissima 64. Poliomyelitis acuta 65. Typische spinale Lähmung 66. Bulbäre und zerebrale Formen 68. Gastro-intestinale Symptome 73. Abortive Formen 74. Marantische Formen 76. Heilung der akuten Erkrankung 77. Reparation der Lähmungen 78. Rezidive 80.) Prognose 81.	
3. Natur des Poliomyelitisvirus	83
Filtrierbarkeit 83. Glycerin-Resistenz 85. Einfluß niedriger und hoher Temperatur 87. Resistenz gegen Austrocknung 89. Verhalten gegen Desinfizientien 90. Haltbarkeit des Virus im Tierkörper 91. Veränderung des Virus durch Tierpassage 92.	
4. Andere Tierarten als Versuchstiere für die Poliomyelitisforschung 94	94
Empfänglichkeit verschiedener Versuchstiere 94. Ältere Kaninchenversuche 94. Kaninchenversuche von Krause und Meinicke 95. Ergebnisse eigener Nachprüfungen 96. Ergebnisse anderer Untersucher 99. Erneute eigene Nachprüfungen 102. Argumente für das Kaninchen. Kritik 105. Weitere Bedenken gegen die Kaninchenversuche 111. Erklärungsversuch der Differenzen 112. Praktische Konsequenzen 113.	
Viertes Kapitel.	
Pathologie und Pathogenese.	
1. Historische Vorbemerkungen. — Die strittigen Punkte der Pathologie und Pathogenese	116
Heines Anschauungen 116. Von Heine bis Charcot, Roger und Damaschino 119. Der Streit um die Charcotsche Lehre 121. Untersuchung chronischer Fälle 121. Untersuchung frischer Fälle 122. Wickmans Untersuchungen 123. Neuere Untersucher 125. Probleme der Pathogenese 126.	
2. Verteilung und Infektionswege des Virus im Organismus	126
Virusnachweis in den Organen des Menschen 127, des Affen 128. Schlußfolgerungen 131. Experimente über die Infektionswege des Virus im Organismus 132. Versuche zur Aufklärung der Eintrittspforte des Virus 135.	
3. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der experimentellen Affenpoliomyelitis, verglichen mit denen des Menschen 137	137
Untersuchungstechnik 137. Makroskopische und mikroskopische Veränderungen (Pia 143, Rückenmark 147, Medulla und Pons 159, Gehirn und andere Organe 160) im akuten Stadium 138. Reparationsstadium 162. Endstadium 166.	
Anhang: Poliomyelitis des Erwachsenen, Landrysche Paralyse, Polyneuritis, Lyssa und Bornasche Krankheit in ihren Beziehungen zur Poliomyelitis epidemica 167.	
4. Pathogenese.	168
Angriffspunkt des Virus 168. Verbreitungsweise des Virus im Zentralnervensystem 172. Der Infektionsweg zum Rückenmark 174. Eintrittspforte des Virus 176. Schlußfolgerungen 177.	

Fünftes Kapitel.

Epidemiologie.

1. Geschichte der Seuchengänge 178
 Älteste Nachrichten 178. Die Epidemien der einzelnen Länder (Schweden und Norwegen 179, Deutschland 180, Österreich 182, Holland und Schweiz 182, England 183, Frankreich 183, Spanien 183, Italien 184, Rußland 184, Nordamerika 184, Kuba 185, Australien 185). Entstehung der großen Epidemien 185.
2. Der epidemiologische Charakter der einzelnen Seuche 186
 Jahreszeit 186. Alter, Geschlecht, Prädisposition 189. Nachweis der Kontagiosität durch Wickman 189. Bestätigung der Angaben Wickmans 192.

Sechstes Kapitel.

Bekämpfung der Erkrankung.

1. Immunität und Immunisierung 196
 - a) Epidemiologisch-klinische Erfahrungen 196
 - b) Reinfektionsversuche am Affen 198
 - c) Verschiedene Methoden der Immunisierung des Affen. 204
 Schutzimpfung mit Trockenvirus 205. Immunisierung mit kleinen Dosen des vollvirulenten Virus 206. Immunisierung durch mit chemischen Mitteln abgeschwächtes oder abgetötetes Virus 207. Immunisierung mit erhitztem Virus 208. Immunisierung mit Mischungen von Virus und antikörperhaltigem Serum 210. Immunisierungsversuche während des Inkubationsstadiums 212. Immuno-biologische Beziehungen zwischen Poliomyelitis und Hundswut 212.
2. Spezifisch wirksame Antikörper 213
 Komplementbindung 213. Spezifische Überempfindlichkeit 214. Gelungener Antikörpernachweis 214. Serodiagnostik 218. Serumtherapie 225.
3. Chemotherapeutische Versuche 227
4. Hygienische Bekämpfung 228
 Private Prophylaxe 229. Gesetzliche Maßnahmen 233.
- Schlußbemerkungen 235
- Literatur 237

Erstes Kapitel.

Entwicklung unserer Kenntnisse vom Wesen der Heine-Medinschen Krankheit.

Nomenklatur. Die Krankheit, deren Besprechung die in diesem Buch niedergelegten Ausführungen gelten sollen, hat durch Jakob von Heine, also denjenigen Autor, dem wir die erste klassische Beschreibung des Krankheitsbildes verdanken, den Namen „spinale Kinderlähmung“ erhalten. Die Beobachtung der von ihm beschriebenen Fälle, welche ausschließlich Kinder betrafen bzw. Patienten, die als Kinder von der Erkrankung befallen waren, sowie weiterhin die zwar rein deduktiv, aber mit großer analytischer Schärfe durch von Heine gewonnene Erkenntnis, daß Veränderungen im Rückenmark die Ursache des Leidens sein müßten, hießen ihn die genannte Krankheitsbezeichnung prägen. Daß sie im allgemeinen zutreffend war, und daß die durch von Heine gegebene Beschreibung des von ihm zuerst als einheitlich erkannten Krankheitsbildes genügte, beweist der jahrzehntelange und noch bis heute bestehen gebliebene Gebrauch dieser Bezeichnung. Der zwischendurch von französischer Seite benutzte Ausdruck „idiopathische“ oder „essentielle Kinderlähmung“ verriet selbst in einer Zeit, in der man über den anatomischen Sitz des Leidens noch nichts Genaues wußte, zu sehr seine Entstehung als Verlegenheitsausdruck und verschwand mit vollem Recht, als man anatomisch die „spinale“ Natur der Lähmung erkannte.

Mit dem Fortschritt in der anatomischen Erkenntnis des zugrunde liegenden Krankheitsprozesses fing man an, entsprechend dem liebgewordenen Gebrauch anatomischer Bezeichnungen der Krankheitsbilder, eine genauere anatomische Kennzeichnung neben der bisher gebrauchten und mehr aus allgemein pathologisch-klinischen Gesichtspunkten gewählten Benennung zu gebrauchen. Entsprechend der Lieblingslokalisation der Erkrankung in den grauen Vorderhörnern des Rückenmarks nannte man sie *Poliomyelitis anterior acuta*.

Als dann von Mitte der 80er Jahre ab die Beobachtungen über ein gehäuftes, gelegentlich geradezu epidemisches Auftreten der spinalen

Kinderlähmung sich mehrten, trug man mit der Bezeichnung epidemische Kinderlähmung bzw. epidemische Poliomyelitis den neuen Beobachtungen Rechnung. Aber auch diese letztere Bezeichnung schien ungenügend, nachdem der durch Strümpell und Pierre Marie behauptete Zusammenhang der klassischen spinalen Lähmung mit gewissen enzephalitischen Prozessen durch die bekannten Beobachtungen Medins zur Gewißheit ward. Dieselbe Ursache ruft nach diesen Autoren bald das bekannte, durch v. Heine so meisterhaft beschriebene Bild der spinalen Lähmung hervor, bedingt durch eine Poliomyelitis, bald das einer zerebralen Lähmung, bedingt durch enzephalitische Herd-erkrankungen.

Trotzdem vermochte man sich noch nicht von der alten Bezeichnung „spinale Kinderlähmung“ zu trennen, auch nicht, als inzwischen weiterhin erkannt war, daß gar nicht so selten Erwachsene von zweifellos demselben Krankheitsprozeß befallen werden können. Auch die von französischer Seite eingeführte und am voraussetzungsloseten erscheinende Bezeichnung „Paralysie infantile“ verlor, angesichts dieser letztgenannten eindeutigen Beobachtungen erheblich an Berechtigung.

Es waren wohl in der Hauptsache drei Gründe, die neben dem durchaus berechtigten, die Autorität v. Heines berücksichtigenden historischen Gesichtspunkte die Bezeichnung spinale Kinderlähmung zunächst konkurrenzlos ließen. Das war einmal der Zweifel, ob wirklich das klinisch so wohl charakterisierte und scheinbar so gleichmäßige Bild der spinalen Kinderlähmung dieselbe Ursache haben könne wie Krankheitsbilder mit einem symptomatologisch so gänzlich anderen Charakter (z. B. zerebrale Lähmungen). Es war der Zweifel, ob wirklich ein hinsichtlich der Symptomatologie geradezu als systematische Rückenmarkserkrankung imponierendes Leiden gelegentlich so gänzlich aus seiner Rolle fallen, so völlig unsystematisch sein könne. Dazu kam ein Weiteres. Die pathologisch-anatomische Untersuchung, in der Regel lange abgelaufener Fälle (wenigstens scheinbar, denn die akut verlaufenden segelten eben wegen ihres akuten tödlichen Verlaufes unter anderer klinischer Diagnose), zeigte, daß der Krankheitsprozeß entsprechend dem klinischen Verhalten sich geradezu eigensinnig auf Läsionen in den grauen Vorderhörnern des Rückenmarks beschränkte. Und endlich verhinderte selbst bei sonstiger Anerkennung des Unzureichenden der Bezeichnung „spinale Kinderlähmung“ der Mangel einer treffenden, umfassenden und einfachen neuen Bezeichnung die Ausmerzung des bisherigen und offensichtlich ungenügend gewordenen Krankheitsbegriffes.

Inzwischen hatten sich unsere Kenntnisse vom Wesen der

Krankheit in pathologisch-histologischer Hinsicht in bedeutsamer Weise vermehrt und verändert; die Untersuchung insbesondere akuter frischer Fälle hatte gezeigt, daß das Leiden durchaus nicht immer rein spinaler Natur ist, sondern, entsprechend der von weitblickenden Klinikern schon gewonnenen Überzeugung, auch auf Medulla, Pons und Cerebrum übergreifen kann. Die anatomische Kennzeichnung des Prozesses als „Myelitis“ erwies sich daher als viel zu eng bzw. nur für einen Bruchteil der Fälle gültig. Auch die Bezeichnung „Polio“-myelitis war zu knapp, da insbesondere durch die Untersuchungen Risslers, Wickmans, v. Harbitz' und Scheels der Krankheitsprozeß sich nicht nur innerhalb der grauen Substanz disseminiert erwies, sondern mit Regelmäßigkeit auf die Meningen und nicht selten auch auf die weiße Substanz des Rückenmarks und Gehirns übergriff. Nach diesen inzwischen überall bestätigten Untersuchungen hätte man, um das Leiden mit einem anatomischen Vollaussdruck zu kennzeichnen, von einer „Meningo-myelo-encephalitis disseminata“ sprechen müssen, eine Kennzeichnung, deren allgemeine Anwendung sich ohne weiteres verbietet, ganz abgesehen davon, daß auch ihre Berechtigung nur *cum grano salis* gilt.

Denn dem schwedischen Forscher Wickman kommt das große und später noch näher zu würdigende Verdienst zu, auf Erkrankungs-fälle hingewiesen zu haben, die zweifellos auf die gleiche Ursache wie die epidemisch auftretende spinale Kinderlähmung zurückzuführen, gleichwohl aber durch den Mangel eigentlicher Lähmungssymptome gekennzeichnet sind. In diesen Fällen wäre es in der Tat widersinnig, von „Lähmung“, d. h. Lähmung ohne Lähmung zu sprechen. Der anatomische Begriff Poliomyelitis mag für solche Fälle noch allenfalls berechtigt sein, da vermutlich selbst in diesen sogenannten abortiven Fällen leichte Entzündungen der grauen Rückenmarkssubstanz vorliegen; absolut sicher und anatomisch bewiesen ist das aber durchaus noch nicht.

Aus diesen Nomenklaturschwierigkeiten hat Wickman einen Ausweg gefunden, der durchaus berechtigt und gangbar erscheint. Wickman schlägt vor, die in ihrem klinischen Bilde so kaleidoskopartig wechselnde, in ihrem pathologisch-anatomischen Verhalten unmöglich einheitlich charakterisierbare und nach ätiologischen Gesichtspunkten wegen unserer derzeitigen Unkenntnis noch nicht benennbare Erkrankung als Heine - Medinsche Krankheit zu bezeichnen: Nach Heine, als dem ersten Autor, der das Bild der spinalen Kinderlähmung in klassischer Weise beschrieben hat, nach Medin, der zum ersten Male auf Grund seiner Beobachtung der ersten größeren schwedischen Epidemie die verschiedenen klinischen Bilder unter einheitlichem

Gesichtspunkt zusammenfaßte. Die Berechtigung, die Namen dieser beiden Männer auch äußerlich mit der Geschichte der Kinderlähmungsforschung zu verknüpfen, wird wohl niemand bestreiten. Immerhin empfinden wir eine derartige Krankheitsbezeichnung durch Autorennamen deshalb nicht als besonders glücklich, da wir unwillkürlich nach einer das Wesen der Krankheit möglichst prägnant wiedergebenden Kennzeichnung drängen. Dazu sind wir indes bei der uns hier interessierenden Krankheit noch nicht imstande. Der Wirrwarr und das Ungenügende in den bisherigen Namensgebungen beweist am besten, daß eine Kennzeichnung nach klinischen und namentlich anatomischen Gesichtspunkten auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt. Hinzu kommt, daß wir in vieler Hinsicht noch im Beginn unserer Kenntnisse vom Wesen der Erkrankung stehen. Hier wird daher eine möglichst weite Bezeichnung am besten verhindern, daß durch weitere Fortschritte eine eben eingebürgerte Bezeichnung sich als ersatzbedürftig erweist. Andererseits ist nicht zu fürchten, daß die Kennzeichnung „Heine - Medinsche Krankheit“ zu unbestimmt und zu weit ist, in dem Sinn, daß vielleicht Erkrankungsprozesse ihr zugerechnet werden, die absolut nichts mit ihr zu tun haben. Denn wir besitzen, wie wir später sehen werden, im Affenexperiment ein scharfes Kriterium zur Entscheidung über die Zugehörigkeit eines verdächtigen Krankheitsprozesses zur Heine - Medinschen Krankheit. Wir schließen uns also Wickman an und werden künftighin mit Heine - Medinscher Krankheit alle diejenigen Krankheitsprozesse kennzeichnen, die den von ihm nach der klinischen und epidemiologischen Seite in so treffender und umfassender Weise geschilderten Krankheitsprozessen zweifellos ätiologisch gleich zu stellen sind. Über die ätiologische Gleichartigkeit verdächtiger Prozesse vermag der Affenversuch — direkt oder indirekt — wie wir später sehen, unzweideutig zu entscheiden. Die Bezeichnung Heine - Medinsche Krankheit empfiehlt sich auch aus praktischen Gesichtspunkten. Während der Epidemie in unserer Provinz ist es mir häufig begegnet, daß auf die Anfrage bei Ärzten, ob sie bei einem von ihnen beobachteten Fall von Kinderlähmung irgendeinen Zusammenhang mit einer von außen gekommenen Ansteckung nachweisen konnten, ein solcher ohne weiteres abgeleugnet wurde, weil keine Lähmungsfälle in der Umgegend sonst beobachtet seien. Wenn sich der Name Heine - Medinsche Krankheit einbürgert, so wird sich hoffentlich auch die besonders durch Wickman gewonnene und praktisch hochbedeutsame Erkenntnis mit einbürgern, daß das Auftreten spinaler Lähmungen zwar das charakteristischste Symptomenbild ist, welches von der Heine - Medinschen Krankheit erzeugt wird, aber vielleicht nicht das häufigste (siehe abortive Formen).

Wir werden also im folgenden der Wickmanschen Nomenklatur folgen. Wenn wir gleichwohl auch die Bezeichnung „Poliomyelitis-Virus“ (abgekürzt Pm.-Virus) zur Kennzeichnung des Erregers der Heine-Medinschen Krankheit gebrauchen, so lassen wir uns diese kleine Inkonsequenz zuschulden kommen, weil der Ausdruck „Virus der Heine-Medinschen Krankheit“ für die Darstellung oft zu langatmig sein würde. Mit dem Ausdruck Pm.-Virus bringen wir zugleich kurz eine der wesentlichsten Eigenschaften des uns noch unbekannten Virus zum Ausdruck, nämlich seine Neigung, in der grauen Substanz des Rückenmarks Entzündungsherde zu erzeugen. Wir sprechen ja auch von Tuberkulosevirus und Tuberkelbazillen, obwohl wir wissen, daß die Kochschen Bazillen gelegentlich nicht tuberkelbildend wirken.

Historischer Überblick. Wie auf so manchen Gebieten der Wissenschaft verdanken wir auch die Fortschritte in der Erkenntnis des Wesens der Heine-Medinschen Krankheit im wesentlichen einzelnen hervorragenden Männern. Wir werden auf ihre Taten genauer in den einzelnen Kapiteln zu sprechen kommen, in denen wir Klinik, Ätiologie, Epidemiologie und Pathogenese der Erkrankung besprechen. Die zum Teil sehr erfolgreiche und durchaus anerkenne[n]swerte Kleinarbeit der anderen, die, auf den Schultern jener großen Förderer stehend, die Zwischenzeit benutzen, um fühlbare Lücken unseres Wissens auszufüllen, tritt gegenüber diesen Großtaten sehr zurück, und im Laufe der Zeit wird wohl niemand hindern können, daß diese Arbeit mehr und mehr zu einer anonymen wird.

Schon der Beginn der Geschichte der Heine-Medinschen Krankheit ist sozusagen ein ganz persönlicher. Er knüpft an einen ganz bestimmten Namen, an eine ganz bestimmte Persönlichkeit, nämlich an die Jakob von Heines an. Heines Verdienst (1840) ist es, aus dem Chaos ungeordneter Beobachtungen der zahlreichen im Kindesalter vorkommenden Lähmungen einen bestimmten und einheitlichen Typus von schlaffem, atrophischem Charakter als Krankheit sui generis herausgezogen und in klassischer Weise beschrieben zu haben. Er gab dieser Lähmung wegen des vermuteten Sitzes der Läsionen den Namen: „Spinale Kinderlähmung.“ Das treffliche Bild, das Heine von der Erkrankung gab, ist jahrzehntelang die Grundlage für die Lehrbuchdarstellungen gewesen und wesentlich Neues wurde ihm — abgesehen von den elektrischen Untersuchungen der Muskelerregbarkeit durch Duchenne und Erb — zunächst nicht hinzugefügt. Erst die gelegentlich der größeren schwedischen Epidemien angestellten Studien nordischer Forscher — Medin und Wickman — deckten die Tatsache auf, daß die „spinale Kinderlähmung“ lediglich ein besonders häufiger

Symptomenkomplex einer unter den verschiedenartigsten Erscheinungen auftretenden ätiologisch einheitlichen Krankheit ist (neben den eigentlichen spinalen auch bulbäre, zerebrale, polyneuritische, ataktische, meningitische, abortive und als Landry'sche Paralyse verlaufende Formen). Gerade wegen der nach jahrzehntelangen Beobachtungen scheinbar als abgeschlossen geltenden Kenntnisse von der Kinderlähmung wirkte das von den schwedischen Autoren gezeichnete vielfarbige Bild der Krankheit zunächst als etwas ganz Überraschendes und Neues. Vielfach entstand der Eindruck, daß die von ihnen beschriebene Krankheit nichts zu tun habe mit der spinalen Kinderlähmung Heines, oder, bei Annahme einer ätiologischen Identität, rief man zum mindesten die Vorstellung zu Hilfe, daß der Charakter der Krankheit sich geändert habe. In Wirklichkeit handelte es sich aber nur um eine Änderung und — in des Wortes wörtlichem Sinne — Erweiterung unseres Erkenntnisumfanges. Diesen Kernpunkt des symptomatologisch-klinischen Erkenntnisganges erfassen heißt den prinzipiellen Fortschritt verstehen und würdigen, den uns die schwedischen Forscher beschert haben. Der Inhalt ihrer Forschungen ist in allen sorgfältigen Beobachtungen der in den letzten Jahren gehäuften Kinderlähmungsepidemien bestätigt worden.

Entsprechend der Entwicklung der verschiedenen medizinischen Wissenszweige schließt sich der klinischen Erforschung die pathologisch-anatomische an. Heine selbst verlegte schon den Sitz der Krankheit ins Rückenmark, wo er — eventuell nur mikroskopisch nachweisbare — organische Läsionen als vorhanden behauptete. Insbesondere französischen Autoren (Prévost und Vulpian, Charcot und Joffroy, Roger und Damaschino) verdanken wir sodann den histologischen Nachweis der Rückenmarksläsionen, vor allem der wichtigsten Veränderung, des Ganglienzellenschwundes in den befallenen Partien. Französische Autoren waren es auch, die auf die große Bedeutung der gleichzeitigen interstitiellen Veränderungen im Rückenmark zuerst hinwiesen. Die pathologisch-anatomischen Arbeiten der Folgezeit sind beherrscht von der Diskussion, ob entsprechend der Lehre Charcots der primäre Angriffspunkt der Krankheitsursache in den Ganglienzellen oder in der Stützsubstanz der nervösen Zentralorgane zu suchen sei. Wir können nicht behaupten, daß sich in dieser Richtung die eine oder andere Meinung bis heute endgültig durchgesetzt hätte. Jedenfalls ist es aber den durch Rissler inaugurierten Untersuchungen akuter Fälle zu danken, wenn über die Art, Häufigkeit und Ausdehnung der Läsionen in Rückenmark, Gehirn und Meningen heute insoweit Klarheit herrscht, daß man die Heine-Medinsche Krankheit als einen disseminierten infiltrativen Entzündungsprozeß

auffaßt, der im Prinzip alle Teile des Zentralnervensystems ergreifen kann, der aber durch seine Lieblingslokalisation in der grauen Rückenmarkssubstanz („Poliomyelitis“) ausgezeichnet ist. Zu nennen ist vor allem wieder Wickman, der in ausgedehnten, später noch näher zu würdigenden Untersuchungen nicht nur unsere Kenntnisse von den tatsächlichen pathologisch-anatomisch nachweisbaren Veränderungen befestigte und erweiterte, sondern vor allem für die pathogenetische Bewertung der objektiven Befunde neue wichtige Gesichtspunkte schuf. Die erst seit kurzem mit Erfolg inaugurierte tierexperimentelle Erforschung der Heine-Medinschen Krankheit scheint berufen, die noch der Klärung bedürftigen Fragen der Pathologie und Pathogenese der endgültigen Beantwortung näher zu führen.

Eine viel jüngere Geschichte hat die epidemiologische Erforschung der Krankheit, da erst vom Beginn der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts ab endemisches, vom Beginn der neunziger Jahre ab epidemisches Auftreten der Erkrankung beobachtet wird. Hinzu kommt, daß die ersten Epidemien im wesentlichen nur die klinische Erforschung des Leidens bereicherten. Erst von 1907 ab datieren gründliche epidemiologische Studien, die wir wiederum vor allem Wickman verdanken. Wickman führte den Nachweis, daß es sich um eine kontagiöse, d. h. von Mensch zu Mensch sich übertragende Krankheit handelt, eine Feststellung, die in der Folgezeit in der Hauptsache bestätigt wurde.

Allerjüngsten Datums ist die erfolgreiche Erforschung der Ätiologie. Seitdem Strümpell als erster sich zu der Ansicht bekannte, daß ein von außen stammendes belebtes Agens die Ursache der Erkrankung ist, und diese Anschauung gelegentlich der späteren Epidemien eine kräftige Stütze bekam, hat die ätiologische Erforschung gleiche Berechtigung und gleiche Wichtigkeit wie die anderen Forschungszweige. Nach mancherlei Irrwegen ist sie, dank einem Versuch Landsteiners (1909), der die Erkrankung auf den Affen übertragen lehrte, in ein neues erfolgreiches Stadium getreten. Begreiflicherweise befinden wir uns hier noch im Beginn des Studiums. Bereits jetzt aber sind wichtige Aufschlüsse über die Natur des Erregers gewonnen, ist die Lehre von der Pathologie und Pathogenese entschieden befruchtet, und sind damit auch indirekt Fragen der Epidemiologie der Klärung etwas näher gerückt worden; endlich verspricht auf dem bisher noch im wesentlichen ergebnislos bearbeiteten Gebiet der Bekämpfung — sei es nun der hygienischen, sei es der medikamentösen — die tierexperimentelle Forschung Erfolge.

Wenn ich eingangs sagte, daß die Fortschritte in der Erforschung der Heine-Medinschen Krankheit im wesentlichen hervorragende Taten einzelner weniger Männer sind, so gibt wohl schon dieser kurze

Abriß, dem in den nächsten Kapiteln eine Erweiterung folgen soll, dieser Behauptung Recht. Die Erforschung der klinischen Symptomatologie ist eng verknüpft mit den Namen Heine, Medin, Wickman. — Die pathologisch-anatomische Erforschung, soweit sie über das rein Deskriptive hinausgeht, beginnt mit der Lehre Charcots von der primären Ganglienzellschädigung und erfährt zweifellos ihre wichtigste Förderung in den histologischen und kritischen Studien Wickmans. — Wickman wiederum muß bei der epidemiologischen Erforschung an erster Stelle genannt werden; er ist geradezu der alleinige Begründer der Epidemiologie der Heine-Medinschen Krankheit. — Für die Erforschung der Ätiologie bot die klar und großzügig begründete Hypothese Strümpells eine bedeutsame Grundlage. Den zweifellos wichtigsten Weg zur Klärung der Ätiologie nämlich den der tierexperimentellen Erforschung gefunden zu haben, wird das unvergeßbare Verdienst Landsteiners bleiben.

Zweites Kapitel.

Symptomatologie der Erkrankung beim Menschen.

1. Historische Vorbemerkungen.

Zeitperiode bis Heine. Jakob von Heine, der mit Recht als der eigentliche Begründer der Lehre von der Kinderlähmung gilt, war es bereits bewußt, daß die spinale Kinderlähmung schon vor ihm unmöglich den Ärzten entgangen sein konnte. Das Verdienst, zum ersten Male einen Fall von Kinderlähmung literarisch behandelt zu haben, wird im allgemeinen dem englischen Arzte Underwood, der um die Wende des 18. Jahrhunderts lebte, zugeschrieben. Nach Seeligmüllers scharfer Analyse hat indes Underwood nur eine sehr ungenaue Beschreibung der Lähmungsfälle geliefert und jedenfalls nicht die spinale Lähmung von anderen Lähmungsfällen, wie z. B. solchen durch Wirbelkaries, getrennt. Der Erste, der einen wirklich einwandfreien Fall beobachtet zu haben scheint, ist ein deutscher Arzt Jörg (1816). Die Beschreibung seines Falles lautet wörtlich folgendermaßen:

„Dieses Mädchen wurde gesund und munter geboren, obgleich die Mutter desselben eine kränkliche und schwache Frau ist. Kaum waren indes die ersten Wochen gesund hingebracht, so fiel dasselbe in ein heftiges Fieber, dessen Natur und spezieller Name mir zwar von den Eltern nicht genau angegeben werden konnte, welches aber ohne Zweifel von Erkältung herrührte und zu den typhösen Fiebern, welche bei so zarten Geschöpfen leicht und tief in alle Funktionen eingreifen und die ganze Ökonomie so sehr beeinträchtigen, gezählt werden mußte. Das etwa sechs Wochen alte Kind litt lange und wurde von Eltern und Ärzten für verloren gehalten. Dessen ungeachtet entwand sich dasselbe nach mehreren Wochen diesem Fieber, blieb aber längere Zeit in einem nicht geringen Grade elend und hager. Zu gleicher Zeit war auch die Mutter desselben durch eine schwere Krankheit dem Tode nahe gebracht; daher wurde die kleine Kranke meistens fremden Leuten überlassen. Nachdem die Mutter so weit in der Genesung vorgeschritten war, daß sie sich den Mutterpflichten nur einigermaßen wieder unterziehen konnte, will sie gefunden haben, daß die Kleine ihre Füße nicht gehörig brauchen konnte. Nach und nach wurde es jedoch merklicher, daß sich die Füße in Klumpfüße verwandelten.“

Heine, der auf diesen Fall von Jörg hinweist, zitiert weiter eine Beobachtung von Brück (1839), bei der es sich um einen Knaben handelt, der infolge von Kinderlähmung Kontrakturen aller Extremitäten aufwies. Wahrscheinlich nicht in das Gebiet der Kinderlähmung gehören dagegen die von Heine ausführlicher zitierten Fälle Badhams (1836), die übrigens dieser Autor selbst für zerebral bedingte Affektionen hielt. Die Mitteilungen Badhams sind aber dadurch besonders wichtig geworden, daß sie die Mitveranlassung für die grundlegende erste Veröffentlichung Heines wurden. Denn Badham schrieb in seiner Arbeit: „Was ist der Grund dieser Paralyse? Worin besteht sie? Was ist dagegen zu tun? Diese Fragen wünscht der Verfasser beantwortet zu wissen, und er fordert die Ärzte aller Länder auf, ihre Ansichten und Erfahrungen über diesen Gegenstand durch die Zeitschriften bekannt zu machen.“ Unter Bezugnahme auf diese Aufforderung bittet zwar Heine in allzu bescheidener Weise, seine Veröffentlichung „nicht als Beantwortung jener an das ärztliche Publikum gerichteten Fragen des englischen Arztes gelten lassen zu wollen“. Tatsächlich aber enthält Heines erste Monographie eine so vollständige Beantwortung jener Fragen, als sie nach dem damaligen Stande der Wissenschaft und dem Heine zugänglich gewordenen Beobachtungsmaterial nur möglich war.

Heines Arbeiten. Heines verdienstvolle Tat wirft zugleich ein helles Licht auf die Methoden erfolgreicher Forschung. Sein Verdienst entspringt gewissermaßen einem umgekehrten Verfahren, als die nachher zu schildernde, mindestens ebenso verdienstvolle Tat Medins. Heine holte aus den zahlreichen, im Kindesalter vorkommenden und zu jener Zeit schon beobachteten Lähmungsfällen einen ganz bestimmten Typus, nämlich den der schlaffen, atrophischen, spinal bedingten Lähmung heraus und faßte die zu diesem Typus gehörigen Fälle zu einem einheitlichen Krankheitsbegriff zusammen. Wir wissen heute, daß mit diesem Typus die von Heine zuerst beschriebene Krankheit in ätiologischer Hinsicht nicht erschöpft, daß der Heinesche Begriff also zu eng ist. Das schmälert aber nicht das Verdienst Heines, aus dem Wirrwarr ungeordneter Beobachtungen ein scharf, wenn auch zu eng umgrenztes Bild hervorgehoben zu haben. Er hatte mit großer Sicherheit den häufigsten Krankheitstypus getroffen. Die Tat Heines ist ein instruktives Beispiel dafür, daß die Anwendung eines ordnenden, schematisierenden und daher ganz willkürlichen Prinzips zwar nie den Naturerscheinungen völlig gerecht werden, gleichwohl aber von unschätzbarem Wert für die Vertiefung unserer Erkenntnis und die Gewinnung neuer Kenntnisse werden kann.

In den Lehrbüchern und zum Teil auch noch in den neueren Monographien über die Heine-Medinsche Krankheit wird Heine in der Regel gefeiert als der klassische Schilderer und Begründer der Symptomatologie des chronischen Stadiums der Kinderlähmung. Es darf aber nicht übersehen werden, daß Heine durchaus bekannt war, daß es auch ein akutes Stadium dieser Erkrankung gibt; denn er schreibt: „Wir müssen gleich von Anfang an zwei Stadien derselben, ein primäres, akutes Anfallsstadium und ein sekundäres, chronisches Stadium auseinanderhalten, welche übrigens ohne merkliche Trennung ineinander übergehen.“ Von diesem akuten Stadium gibt er folgende Beschreibung (ich entnehme sie der zweiten Auflage seiner Monographie aus dem Jahre 1860, wo sie sich im Vergleich zu der ersten Auflage in etwas erweiterter, aber dem Sinne nach nicht veränderter Form findet):

„Gesund und wohlgestaltet geborene Kinder vom 6. bis zum 36. Monat erkranken, nachdem sie bis dahin einer guten, meistens selbst kräftigen und blühenden Gesundheit sich zu erfreuen hatten, seltener nach vorausgegangenem leichten Unwohlsein, plötzlich unter den Erscheinungen von Hitze, Fieber, Kongestionen nach dem Kopf, großer Unruhe, überhaupt mit den Zeichen allgemeiner Irritation. Dabei zeigen sich häufig deutliche Symptome erschwerter Dentition, die Kinder greifen nach dem Munde, aus welchem Speichel ausfließt, die Alveolarränder sind stellenweise angeschwollen und heiß, der Schlaf ist unruhig, durch paroxysmenweises Schreien unterbrochen, und die Augen stehen dabei oft halb offen.

Nach andern soll zuweilen die Krankheit unter den Erscheinungen von Erbrechen, Diarrhöe und rheumatischem Fieber auftreten. In seltenen Fällen liegt ihrer Entstehung ein akuter, exanthematischer Krankheitsprozeß zugrunde. Den genannten Erscheinungen folgen nun öfters Konvulsionen leichteren oder stärkeren Grades, welche sich nach Intervallen wiederholen. Bei zwei Kindern, die ich später behandelte, trat die Krankheit plötzlich mit Übelkeit, Zusammensinken des Körpers, Schäumen vor Mund und Nase, Konvulsionen, Blauwerden des Gesichts usw. auf. Sehr oft aber fehlen alle diese stürmischen Erscheinungen ganz, und die Lähmung stellt sich nach vorausgegangenem leichten Fieber und Hitze gleichsam über Nacht und unvermerkt ein, nachdem das kräftige Kind anscheinend noch ganz gesund zu Bette gebracht wurde. Ein solch milder Verlauf, nur mit dem Charakter eines kaum beachtenswerten ephemeren Fiebers, ist sogar das überwiegend Häufigere und nur zu oft imstande, Eltern und Ärzte über die schweren Folgen der Krankheit in Täuschung zu versetzen. So wenig bedeutungsvoll aber dem Anscheine nach derartige leichtere Anfälle an und für sich sind, so sehr schwebt das Kind bei stürmischen Insulten in Lebensgefahr, wenngleich Fälle von wirklichem tödlichen Ausgang ohne weiter hinzutretende Komplikationen mir nicht bekannt geworden sind.

Gewöhnlich beschränkt sich der Anfall auf ein einmaliges Auftreten; in selteneren Fällen wiederholt er sich in der ersten Zeit noch einige Male in leichteren Gichterparoxysmen, die dem ersten Insulte indessen an Intensität nicht gleichkommen. Mit dem Verschwinden der irritativen Er-

scheinung des letzteren liegt das Kind ruhig, matt und blaß da, blickt um sich, als ob es von einem tiefen Schlaf erwacht wäre „— („Paralysis suspendit convulsiones“, sagt H. in der 1. Auflage) —“ und die Eltern geben sich schon der frohen Hoffnung vollständiger Wiedergenesung ihres Kindes hin, bis sie beim Aufheben und Stellen desselben mit Schrecken gewahren, daß es gelähmt ist. Meist zeigen sich die unteren Extremitäten paralytisch, oft gleichzeitig auch der ganze Oberkörper, so daß die kleinen Patienten, welche vor der Krankheit schon stehen und gehen konnten, nicht nur dieser Fähigkeiten, sondern auch der, allein zu sitzen und den Kopf aufrecht zu tragen, beraubt sind. Häufig findet man aber nur eine untere Extremität, indessen stets ohne gleichzeitige Affektion eines Armes (die hemiplegische Form unserer Lähmung), oder auch nur einzelne Muskeln eines oder beider Beine gelähmt. Am seltensten wird ein Arm und die ganze Schulter, ohne alle Beteiligung der unteren Extremitäten, gelähmt und bewegungslos an der Seite herunterhängend gefunden. Blase und Mastdarm sind, wenn zuweilen auch vorübergehend geschwächt, so doch nie dauernd gelähmt.

Mit dem Eintritt der Lähmung hat sich nun der akute Krankheitsprozeß des ersten Stadiums erschöpft, und die Krankheit geht in ihr zweites Stadium über.“

Diese Schilderung kann sich meines Erachtens auch angesichts unserer heutigen erweiterten Kenntnisse noch sehen lassen. Zuzugeben ist allerdings, daß Heine die Beschreibung des akuten Stadiums lediglich auf Grund anamnestischer Daten gibt: indes vermindert auch das kaum sein Verdienst, denn schließlich gehört auch die Aufnahme der Anamnese mit zu der Technik der klinischen Untersuchungsmethoden, zumal sie überdies eine Kunst ist, die durchaus nicht jeder versteht. Betont doch noch neuerdings Eduard Müller den besonderen Wert einer sorgfältigen Anamnese gerade bei der Heine-Medinschen Krankheit. Weiter ist zu bedenken, daß ohne eine größere Epidemie sich kaum dem Arzte Gelegenheit bietet, das akute Stadium selbst zu beobachten. Noch im Jahre 1878 klagt Seeligmüller darüber, daß bis dahin eigentlich nur eine einzige Schilderung des akuten Stadiums (durch Dr. Ehrenhaus, einen Assistenten von Professor Henoch) vorliege.

Heine ist also in gewissem Sinne der Begründer der gesamten Symptomatologie der spinalen Kinderlähmung, sowohl in ihrem akuten wie in ihrem chronischen Stadium. Einer kurzen Mitteilung auf der Naturforscherversammlung zu Freiburg (1838) folgte 1840 Heines erste Monographie, in der er 14 Fälle von Paraplegie der unteren Extremitäten, 7 Fälle von Hemiplegie (worunter übrigens Heine Lähmung einer Extremität versteht was wir also „Monoplegie“ nennen würden) und 6 Fälle von Paralysis partialis beschreibt. In der gleichen Monographie findet sich auch die Beschreibung von 4 zerebralen bedingten Lähmungsfällen, die er scharf von den schlaffen Lähmungen trennt, indem er den spastischen Charakter der hier beobachteten Lähmungen hervorhebt und damit seinen Vorschlag begründet, die

Unterscheidung der Lähmungen je nach ihrem spastischen oder nicht spastischen Zustande vorzunehmen, eine Unterscheidung, die ja noch heute in weitem Maße geübt wird. Die Richtigkeit und in gewissem Sinne Vollständigkeit der Beschreibungen Heines ist bekannt. Hervorzuheben ist, daß er das normale Verhalten der Sensibilität feststellte und auf die Tatsache der Rückbildung selbst sehr beträchtlicher Lähmungen aufmerksam machte. „Diese Wahrnehmung dürfte die Vermutung unterstützen, daß die extensive und intensive Abnahme der Lähmungserscheinungen die Folge allmählich eintretender Resorption von in die Nervenzentren erfolgten Exsudationen sei, wodurch dieselben wenigstens teilweise wieder vom Druck befreit werden“, fügt mit nicht unscharfem Blick für das Wesen des Vorgangs Heine hinzu. Er kennt das normale geistige Verhalten seiner Patienten („einige davon verrieten sogar Talente“) und beschreibt in mustergültiger Weise die Art der Lähmungen, der Atrophien, der Kontrakturen, das Zurückbleiben des Knochenwachstums in den gelähmten Extremitäten und die sonstigen Deformitäten. Bezüglich der Ätiologie glaubt er, worauf wir später noch zurückkommen werden, erschwerte Zahnungsprozesse beschuldigen zu müssen. Endlich hat Heine für die orthopädische Behandlung der unglücklichen Gelähmten richtunggebend gewirkt.

Es lohnt sich wohl auch, die äußeren Lebensschicksale eines so hochverdienten Mannes nicht der Vergessenheit anheimfallen zu lassen. Durch Herrn Dr. Sick, Direktor der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses in Stuttgart, bin ich in den Besitz des Medizinischen Korrespondenzblattes des Württembergischen ärztlichen Vereins gekommen, in dem sich Bd. 50, Jahrgang 1880 etwa folgende allerdings recht dürftige biographische Notizen finden: Jakob Heine wurde am 16. IV. 1800 in Lauterbach, einem Schwarzwalddorfe im Oberamt Oberndorf, als Sohn eines Gastwirts geboren, der gleichzeitig Landwirtschaft betrieb. Er besuchte zunächst die Dorfschule, war aber schon früh vom Drang nach höherer Bildung ergriffen. Im 13. Lebensjahre meldete er sich zur Aufnahme in das Gymnasium zu Rottweil, wurde aber, weil schon zu alt, nicht angenommen. Er ergriff deshalb zunächst den Beruf seines Vaters. Der Trieb nach wissenschaftlicher Ausbildung ließ ihm indes keine Ruhe, und noch als 21 jähriger trat er in die Lateinschule zu Altirsbach ein, wo er inmitten von 8—14 jährigen Knaben Lateinisch und Griechisch trieb, bis er 1½ Jahre später, im Herbst 1822, in das Gymnasium zu Rottweil aufgenommen wurde. Kurze Zeit darauf erwarb er sich schon, dank seines unermüdlichen Fleißes, das Zeugnis der Reife. 1823 bezog er die Universität Würzburg, wo sein Onkel Heine, der „Vater der Orthopädie“, offenbar so großen Einfluß auf ihn gewann, daß er bald das zuerst ergriffene Studium der Theologie mit dem der Medizin vertauschte. Unter vielen Entbehrungen setzte er mit großem Fleiß seine Studien in Würzburg fort. Er war eine Zeitlang Assistent der inneren Klinik bei Schönlein, in der chirurgischen Klinik bei Textor, auch anatomischer Prosektor. Er promovierte in Würzburg und bestand 1829 in Tübingen das württembergische Staats-

examen. Bald darauf trat an ihn von der württembergischen Regierung die Anfrage heran, ob er geneigt sei, eine orthopädische Landesheilanstalt zu begründen. Seine Wahl fiel auf Cannstadt, wo er noch 1829 die Anstalt eröffnete. Wie so häufig es geschieht, wenn eine neue, zunächst wenig beachtet erscheinende Spezialdisziplin begründet wird, wuchsen die orthopädischer Hilfe bedürftigen Patienten geradezu aus dem Boden heraus, und die Anstalt forderte rasche Vergrößerung. 1831 vermählte sich Heine mit Henriette Camerer, der Tochter des Direktors des katholischen Kirchenrates in Stuttgart. Patienten aus aller Herren Länder, hohe und allerhöchste Herrschaften strömten in seine Anstalt zusammen.

Zu schriftstellerischer Tätigkeit ist Heine, abgesehen von seinen beiden großen, 1840 und 1860 erschienenen Monographien, anscheinend nicht gekommen. Wir haben also das Faktum nur einer einzigen, dafür aber großen literarischen Tat im Leben dieses Mannes.

An persönlichen Ehrungen hat es Heine nicht gefehlt. Schon 1830 wurde er infolge des raschen Aufblühens seiner Anstalt Ehrenbürger von Cannstadt, erhielt den Titel eines Hofrates, später eines Geheimen Hofrates und Orden der verschiedensten Art. 1865 zog er sich in das Privatleben zurück. Er erlebte den frohen Stolz, einen seiner Söhne zu einem angesehenen Chirurgen und akademischen Lehrer (in Prag) werden zu sehen, erlitt aber auch den Schmerz, daß dieser Sohn noch vor ihm 1877 im Elternhause starb. Heine selbst starb am 12. XI. 1879 in Cannstadt. Sein Leben stand im Zeichen eines männlichen, alle Schwierigkeiten spielend überwindenden Charakters; er lebte das Leben eines Mannes, dem man gemeiniglich nachsagt, „Glück gehabt zu haben“, während dieses „Glück“ ja in Wirklichkeit nur die mit sich reißende Tatkraft des auf sich selbst gestellten Mannes war.

Heines großes Werk fand bald den Beifall der besten Kliniker, so Rombergs, Bardelebens, Duchennes und Rilliets. Rilliet und Barthez, welche 1843 ebenfalls die spinale Kinderlähmung beschrieben, kannten damals allerdings Heines Werk noch nicht und prägten die Bezeichnung „essentielle Kinderlähmung“, da sie bei einer Autopsie keine Veränderungen im Rückenmark nachweisen konnten. In einer späteren Arbeit (1851) erkannten sie aber die Bedeutung der Heineschen Arbeit voll an, lehnten jedoch den Ausdruck spinale Kinderlähmung erneut ab, weil sie wiederholt negative Autopsiebefunde hatten. Auch in England wendete man sich nunmehr mit vermehrter Aufmerksamkeit den Lähmungen im Kindesalter zu. Kennedy beschreibt im Jahre 1850 Fälle von „temporärer Lähmung“, von denen es allerdings zweifelhaft ist, ob sie wirklich auf die gleiche Ursache zurückzuführen sind wie das Heinesche Krankheitsbild. Der Engländer West schuf 1852 den lange gebrauchten, nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse indes wenig zutreffenden Begriff der „paralysis of the morning“. 1860 erschien Heines neue Monographie, in der er über ein weit größeres Material (150 Fälle) berichtet und vor allem nunmehr mit Bestimmtheit, wenn auch rein deduktiv, den Sitz der Krankheit ins Rückenmark verlegt. Wir kommen später darauf zurück.

Von Heine bis Medin. Die nächsten 3 Jahrzehnte bringen in der klinischen Erforschung der Kinderlähmung nicht viel. Hervorzuheben ist lediglich, daß Duchenne in mustergültiger Weise die faradische Erregbarkeit der Muskeln bei Kinderlähmung beschrieb und aus deren Veränderungen auf den spinalen Sitz der Erkrankung schloß. Er schuf die wenig gebrauchte Krankheitsbezeichnung „Paralysie atrophique graisseuse de l'enfance“. Weiter ist zu nennen Erb, der die elektrischen Untersuchungen auf den galvanischen Strom ausdehnte und seine grundlegenden Beobachtungen über die Entartungsreaktion bei dieser Gelegenheit machte. Sonst muß die Zeit von Heine bis Medin, was die Fortschritte der klinischen Forschungen betrifft, im wesentlichen als ein Vakuum bezeichnet werden. In den Lehrbüchern der Zeit folgt man daher auch in der Beschreibung der Kinderlähmung der Schilderung Heines, ergänzt durch die Untersuchungen von Duchenne und Erb.

Immerhin bieten die Jahre 1860—1890 eine Summe von Einzelbeobachtungen, die dem Aufmerksamen verraten, daß die von Heine gegebene Darstellung allmählich anfang, zu eng zu werden, und daß somit auch der von ihm geschaffene Krankheitsbegriff einer Erweiterung bedürftig war. Zu einer entschiedenen Wendung kam es indes nicht, wohl deshalb, weil es sich immer nur um Einzelbeobachtungen für den einzelnen Kliniker handelte, und sodann, weil in jener Zeit das Bestreben einer topographischen Diagnose im Vordergrund stand, welche die klinischen Beobachtungen auf Grund vermuteter anatomischer Läsionen zu deuten versuchte. Es fehlte damals den meisten Untersuchern der für eine fruchtbare Weitergestaltung der Frage nötige „zusammenschauende“ Blick.

Unter jenen Einzelerfahrungen, welche lehrten, daß die Heinesche Schilderung nicht umfassend genug war, sind zunächst zu erwähnen Beobachtungen, welche lehren, daß zweifellos auch beim Erwachsenen Krankheitsprozesse vorkommen, die sich in nichts von der spinalen Kinderlähmung unterscheiden. Solche Beobachtungen machten u. a. Meyer (1860), Duchenne fils (1864), dann besonders Duchenne der Ältere, der sich auf positive anatomische Befunde stützte, sowie ferner Erb und Charcot. Es häuften sich weiter auch die anatomischen Beweise, daß beim Erwachsenen echte Poliomyelitis genau wie beim Kinde vorkommt (Schultze 1878, Friedländer 1882, Leri und Wilson, Reißler 1888, Leegaard 1889, Williamson, v. Kahlden, Middleton, Jagic, Röder und Bickel, Sherman und Spiller, Taylor, van Gehuchten u. a.).

Weiter wurden einzelne Kliniker auf die Ähnlichkeit bzw. die Identität im anatomischen Befunde zwischen Kinder-

lähmung und der sogenannten Landry'schen Paralyse aufmerksam. So Petit fils, ferner Immermann, der (1885) auf Grund eines sezierten Falles die Landry'sche Paralyse und die Poliomyelitis acuta anterior des Kindesalters für graduell verschiedene Bilder eines einheitlichen Krankheitsprozesses ansah, ebenso wie Buß (1887) und vor allen Dingen Raymond.

Noch in anderer Richtung fing es an zu bröckeln. Erb erkannte, daß es Lähmungsfälle gibt, die völlig wieder zur Heilung kommen, und die sicher identisch sind mit der Kinderlähmung, nachdem schon vorher Duchenne (1855) sowie Volkmann (1870) und Frey (1874) solche Fälle beschrieben hatten.

Weiterhin wurde man auf die Beziehungen aufmerksam, die zwischen bulbär oder pontin bedingten Lähmungen und der Poliomyelitis anterior acuta bestanden. So Eisenlohr (1880) mit der Beschreibung einiger charakteristischer Fälle. Sodann hat vor allem Oppenheim (1883) das Verdienst, mit aller Bestimmtheit auf eine der spinalen Kinderlähmung prinzipiell zugehörige „Encephalitis pontinea“ hingewiesen zu haben. Kurz, das Bild der Kinderlähmung erweiterte sich immer mehr; jedoch fehlte es für eine wirkliche Zusammenfassung noch an der nötigen Bestimmtheit, und es fehlte, da die anatomische Beurteilung offenbar nicht genügte, an einem geeigneten Kriterium zur Entscheidung der Zusammengehörigkeit oder Nichtzusammengehörigkeit ähnlicher Prozesse.

Die wichtigste Erweiterung kam m. E. durch Strümpell, indem er gewisse zerebral bedingte Lähmungsformen der spinalen Kinderlähmung gleichstellte; ich betrachte sie als die wichtigste wegen des neuen ätiologischen Gesichtspunktes, von dem aus Strümpell diese Identifizierung vornahm, der sich später Jendrassik und Pierre-Marie anschlossen. Auch gewisse Formen von Neuritis brachte Strümpell in ätiologischen Zusammenhang mit der spinalen Kinderlähmung. Ich bin nicht im Zweifel, daß, wenn Strümpell Gelegenheit gehabt hätte, epidemisches Auftreten der Heine-Medinschen Krankheit zu beobachten, er Medins Tat vorweg genommen hätte. Strümpells Ausführungen scheinen mir bedeutsam genug, um sie hier wörtlich wiederzugeben. Im Jahre 1884 schreibt er:

„Auch der Gesamtverlauf der genannten Krankheiten zeigt eine große Übereinstimmung. Namentlich bieten die multiple Neuritis und die Poliomyelitis fast genau dieselben Verlaufsvarietäten und dieselben Übergänge von den rasch verlaufenden zu den chronischen Formen dar, und wenn die speziellen nervösen Symptome je nach der verschiedenen Lokalisation der Erkrankung im Rückenmark oder in den peripheren Nerven auch selbstverständlich in manchen Punkten voneinander abweichen müssen, so haben sie doch wiederum das Gemeinsame, daß sie sich fast ausschließlich auf das

motorische Nervengebiet beschränken. Nach alledem fragt es sich, ob die aus rein anatomischen Gründen bisher vorgenommene vollständige Trennung der Neuritis von der Poliomyelitis und dieser von der akuten in/antilen Encephalitis nicht eine künstliche ist. Uns erscheint der Gedanke sehr der Berücksichtigung wert, die genannten Affektionen unter einem einheitlichen ätiologischen Gesichtspunkte aufzufassen und sie nur für verschieden lokalisierte Manifestationen derselben oder mindestens sehr nahe verwandter Krankheitserreger anzusehen. In diesem Sinne könnte man einen Vergleich zwischen der multiplen Neuritis und der Poliomyelitis einerseits und dem Kehlkopfkroup und der Rachendiphtherie andererseits anstellen. Auch die beiden letztgenannten Affektionen wurden früher als zwei voneinander vollständig verschiedene Krankheiten aufgefaßt, bis erst allmählich die Einsicht in ihren ätiologischen Zusammenhang die künstlich durchgeführte Trennung aufhob.“

Und im Jahre 1885:

„Beide Krankheiten befallen vorzugsweise vorher gesunde Kinder in den ersten Lebensjahren. Sie zeigen ein akutes Initialstadium, welches sich bei beiden kaum wesentlich voneinander unterscheiden läßt. Dann bleibt eine Lähmung nach, welche bei beiden Krankheiten ein Ergriffensein der motorischen Nervengebiete anzeigt: bei der Poliomyelitis eine Affektion der vorderen grauen Rückenmarkssubstanz, bei der hemiplegischen Kinderlähmung zweifellos eine Affektion des Gehirns. Dadurch sind natürlich gewisse Unterschiede im Verhalten der Lähmung und der Folgeerscheinungen gegeben, welche aber offenbar von dem eigentlichen Wesen der Krankheit unabhängig sind. Immerhin ist es als eine bemerkenswerte Analogie zu betrachten, daß bei beiden Krankheiten die motorische graue Substanz der Hauptsitz der Erkrankung ist, in dem einen Fall die grauen Vorderhörner, im anderen die entsprechende zerebrale Partie, die Gehirnrinde. Daß letztere in der Tat der Sitz der Erkrankung bei der in Rede stehenden Form der Hemiplegie ist, dafür sprechen nicht nur die klinischen Erscheinungen (die Verteilung der Lähmung, die späteren epileptischen Anfälle, die Athetose u. a.), sondern auch eine Anzahl bereits vorliegender Sektionsbefunde. Man findet nämlich in allen hierher gehörigen alten Fällen von zerebraler Kinderlähmung porencephalische Defekte im motorischen Gebiete der Rinde, also vorzugsweise im Gebiete der Zentralwindungen, und zwar nicht kongenitale Porencephalien, welche auf Bildungshemmungen beruhen, sondern solche, welche noch deutlich die Spuren eines entzündlichen Ursprungs zeigen. Es sind dies vollständig ebensolche Narben wie die Schrumpfung des einen Vorderhorns bei einer abgelaufenen Poliomyelitis. Das akute Stadium der Entzündung ist bisher noch ebensowenig anatomisch beobachtet worden wie das akute Initialstadium der Poliomyelitis.

Sonach scheint es mir also gerechtfertigt zu sein, die akute Encephalitis der Kinder der akuten Poliomyelitis als ein durchaus nicht selten vorkommendes Analogon an die Seite zu stellen. Ich selbst neige mich sogar sehr zu der Annahme hin, daß beide Krankheiten ihrem Wesen nach nahe verwandt, ja vielleicht sogar identisch sind, in dem Sinne, daß es bei beiden dasselbe (vielleicht infektiöse) Agens ist, welche sich das eine Mal in der grauen Substanz des Rückenmarks, das andere Mal in der grauen Rinde des Gehirns lokalisiert. Um diese Verwandtschaft auch in den Namen der Krankheiten auszudrücken, würde es sich empfehlen, die in Rede stehende Form der Hemiplegie als zerebrale Kinderlähmung oder Polioencepha-

litis acuta zu bezeichnen, im Gegensatz zur spinalen Kinderlähmung oder Poliomyelitis acuta. Die Diagnose der ersteren ist bei genauerer Untersuchung fast immer leicht zu stellen. Doch muß natürlich stets im Auge behalten werden, daß hemiplegische Lähmungen bei Kindern auch aus anderen Ursachen entstehen können.“

Mit allen diesen Einzelerfahrungen war der Boden wohl vorbereitet für die Tat Medins, dem sich bei der ersten etwas größeren schwedischen Epidemie Gelegenheit bot, den in den vorstehend skizzierten Einzelbeobachtungen vermuteten Zusammenhang zwischen aus topographischen Gründen bis dahin im allgemeinen streng voneinander geschiedenen Krankheitsprozessen herzustellen. Medin fand, daß bei dieser schwedischen Epidemie neben der klassischen spinalen Form der Kinderlähmung auch zerebrale, sowie polyneuritische Formen auftraten — also eine glänzende Bestätigung der Lehre Strümpells —, daß ferner bulbäre und eigenartige ataktische Formen zur Beobachtung gelangten, die zweifellos alle auf die gleiche Krankheitsursache zurückzuführen waren, da sie sich sämtlich, und zwar in auffallender Häufung innerhalb der gleichen Epidemie fanden. Damit war das klassische, von Heine gegebene einfache Bild der „spinalen“ Kinderlähmung gewaltig erweitert zum Bilde einer allgemeinen Erkrankung des Nervensystems mit disseminierter Lokalisation der Läsionen und dementsprechend einer klinisch kaleidoskopartig bunten Vielgestaltigkeit der Symptome. Gelegentlich des Berliner Kongresses, auf dem Medin seine Forschungsergebnisse vortrug, wurde denn auch von Heubner ihre „fundamentale“ Bedeutung ohne weiteres erkannt. Medin hatte zum ersten Male Gelegenheit gehabt, das akute Stadium genauer zu beobachten, und wurde damit der Begründer der Symptomatologie des akuten Stadiums.

Von Medin bis Wickman. Die nächsten Jahre boten mehrfach Gelegenheit, bei kleineren Endemien oder größeren Epidemien Medins Beobachtungen zu bestätigen. So sah Hoffmann 1904 zwei Geschwister, das eine an typischer spinaler Poliomyelitis, das andere an Encephalitis erkranken. Ebenso trat Calabrese für die Identität zerebraler und spinaler Lähmungen ein. Zappert fand gelegentlich der österreichischen Epidemie 1898 auch eine auffallende Steigerung der Fälle von Polioencephalitis.

Neben Bestätigungen bahnten sich aber auch wieder Erweiterungen der bisherigen Erfahrungen an. Duquennoy sah (1898) eine besonders schmerzhaft Form der Kinderlähmung. Ausgesprochene häufige Beteiligung der Meningen beobachteten Schultze, Auerbach und gelegentlich einer Epidemie Caverley und Macphail, verfielen aber in den Irrtum, daraus die Hypothese einer Identität von Poliomyelitis und Meningitis cerebrospinalis abzuleiten.

Eine wesentliche Erweiterung und bis zum heutigen Stande unseres Wissens Abrundung unserer Kenntnisse brachten dann die klinischen Studien Wickmans, der, in hervorragender Weise durch seine ausgezeichneten pathologisch-histologischen Studien der Poliomyelitis vorbereitet, in der Tat dazu geschaffen war, das vielgestaltige Bild der Heine-Medinschen Krankheit noch zu vervollständigen, indem er neben den von Medin beschriebenen klinischen Erscheinungsformen der Erkrankung noch eine meningitische Form, eine als Landrysche Paralyse erscheinende Form und vor allem eine abortive Form der Krankheit beschrieb. Die klinischen Studien Wickmans wurden gelegentlich der im Jahre 1908 und 1909 beobachteten Epidemien in vollstem Umfang bestätigt: so von Leegaard bei der norwegischen Epidemie, von Zappert bei der österreichischen Epidemie und besonders von Eduard Müller, der unsere hessischen Fälle einer gründlichen klinischen Durcharbeitung unterzog.

Es bedeuten die Namen Heine-Medin-Wickman den Beginn neuer Epochen in der klinischen Erforschung der uns hier interessierenden Krankheit.

2. Symptomatologie der Erkrankung des Menschen.

Es liegt weder innerhalb meiner Absicht, noch innerhalb meines Vermögens, eine ausführliche Darstellung der Symptomatologie der Erkrankung des Menschen zu liefern. Ich will im folgenden an der Hand der durch Wickman und Eduard Müller niedergelegten Beschreibungen lediglich eine kurze Skizze des Symptomenbildes geben, damit der Leser in der Lage ist, direkt einen Vergleich zwischen dem Symptomenkomplex beim Menschen und dem nachher zu beschreibenden Bilde der experimentellen Affenpoliomyelitis anzustellen. Wer sich ausführlicher über die Symptomatologie der Erkrankung orientieren will, muß sich an die Monographie Wickmans oder Eduard Müllers halten.

Inkubationsstadium. Das Inkubationsstadium beträgt mindestens 5 Tage, in der Regel nicht über 10 Tage und durchschnittlich etwa 1 Woche. Die von Wickman zuerst angegebene Möglichkeit eines nur eintägigen Inkubationsstadiums beruht wohl auf nicht zutreffender Interpretation epidemiologischer Beobachtungen. Ich weise schon hier darauf hin, daß beim Affen das Inkubationsstadium gelegentlich viel länger sein kann, und daß diese Feststellung weitere Beachtung auch für den Menschen verdient.

Prodromalsymptome. Die Krankheit selbst beginnt in den seltensten Fällen mit einer ganz plötzlich ohne alle Vorboten einsetzenden Lähmung, der „Paralysis of the morning“, in der Regel gehen Prodromalsymptome von wechselnder Dauer (1 Tag bis 1 Woche) voraus. Die regelmäßigeste unter diesen Initialerscheinungen ist ein Fieber von meist nicht sehr starker Höhe und wechselndem, bald mehr remittierendem, bald mehr kontinuierlichem Typus. Die Höhe des Fiebers sowie die Intensität der sonstigen Initialerscheinungen stehen in keiner Beziehung zu der Schwere der kommenden Krankheit. Weiter ist der Puls beschleunigt, und zwar mehr, als der Höhe des Fiebers entspricht, was, wie Eduard Müller vermutet, vielleicht auf eine Läsion bulbärer Zentren zu beziehen ist; ferner besteht allgemeine Mattigkeit. Gelegentlich beobachtet man auch Exantheme, sehr selten Herpes labialis (ein zur Differentialdiagnose gegenüber der Meningitis cerebrospinalis wichtiges Moment), sehr selten auch Herpes zoster. Immerhin neigen einige Autoren dazu, den Herpes zoster, der ja ebenfalls auf eine Läsion nervöser Zentren zurückzuführen ist, mit der Heine-Medinschen Krankheit ätiologisch zu identifizieren. Wir kommen darauf später zurück.

Was die Beteiligung der einzelnen Organe betrifft, so findet man recht häufig den Respirationstraktus ergriffen, sei es in Form eines Schnupfens (oft kombiniert mit Conjunctivitis), sei es als Angina, als bronchitische Erscheinungen, oder gar als broncho-pneumonische Veränderungen. Bemerkenswert ist, daß bei manchen Epidemien, z. B. gerade bei unserer hessischen, die respiratorischen Initialerscheinungen entschieden vorherrschen gegenüber den Erscheinungen seitens des Magendarmtrakts, der bei anderen Epidemien bei weitem in den Vordergrund tritt (nicht besonders heftiges Erbrechen, Durchfall, gelegentlich auch Verstopfung).

Die Untersuchung des Blutes ergibt nach Eduard Müller sehr oft eine ausgesprochene Leukopenie. Die Blutuntersuchung ist gelegentlich ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel.

Die wichtigsten unter den Initialsymptomen sind „nervöse“ Erscheinungen. Es besteht eine gewisse Somnolenz beim Fehlen deutlicher psychischer Störungen; seltener kommt es zu Konvulsionen oder Tremor (von den älteren Ärzten häufiger beobachtete Symptome), weiterhin zu einer sehr charakteristischen, auffallenden Schmerzhaftigkeit des Körpers, die schon Heine, Duchenne u. a. aufgefallen ist. Schon gegen einfache Berührung besteht ausgesprochenste Empfindlichkeit, sie steigert sich noch bei passiven Bewegungen, besonders solchen, die die Wirbelsäule in Mitleidenschaft ziehen. Häufig bestehen auch spontane Gliederschmerzen sowie Nacken- und Rückenschmerzen, oft verbunden mit Rückensteifigkeit; auch Druckschmerzhaftigkeit

der Nervenstämme kann bestehen. Die meisten dieser sensiblen Reizsymptome sind wohl auf die Piaaffektion zu beziehen.

Besonders hervorzuheben ist die von mehreren Autoren beobachtete starke Neigung zum Schwitzen, die nach Müller in $\frac{3}{4}$ der Fälle besteht und vielleicht auf einer Läsion spinaler Schweißzentren beruht, die in den grauen Vorderhörnern ihren Sitz haben sollen.

Insgesamt bieten die Initialsymptome keinen einheitlichen Typus, sondern ein recht buntes Durcheinander, wobei je nach dem Hervortreten der einen oder anderen Gruppe ein mehr meningitischer oder gastro-intestinaler oder respiratorischer oder allgemein fieberhafter (influenza-artiger) Symptomenkomplex resultiert.

Lähmungsstadium. Das den Prodromalsymptomen folgende Lähmungsstadium ist durch eine außerordentliche Vielgestaltigkeit der Symptome ausgezeichnet, und die nachstehend befolgte von Wickman gegebene Einteilung der beobachteten Formen bedeutet natürlich nicht, daß stets genau der in ihnen beschriebene Typus innegehalten wird, da mannigfache Übergänge zwischen den einzelnen Formen bestehen. Es ist vorgeschlagen worden, die Einteilung Wickmans mehr zu vereinfachen; indes erscheint es mir zweckmäßig, hier der Wickmanschen Einteilung zu folgen.

a) Abortive Formen. Wenn auch in früheren Beobachtungen schon gewisse Andeutungen für die Tatsache gewonnen wurden, daß neben den Lähmungen fieberhafte Allgemeinerscheinungen bei anderen Menschen sich zeigen, die offenbar in einem gewissen Zusammenhang mit den Fällen von Kinderlähmung stehen (Briegleb, Pasteur, Medin. Leegaard), so ist es das unbestrittene Verdienst Wickmans, auf diese abortiven Formen zuerst aufmerksam gemacht und sie zu allgemeiner Anerkennung gebracht zu haben. Die abortiven Formen bestehen, kurz gesagt, darin, daß die ganze Erkrankung mit den eben geschilderten Initialsymptomen abschließt und ohne daß es überhaupt zu Lähmungen kommt, abheilt, wobei in sehr wechselnder Weise mehr der erwähnte meningitische, gastro-intestinale, respiratorische oder allgemein influenzaartige Typus vorherrschen kann. Gelegentlich finden sich Formen, die eine Art Übergang zu der gleich zu schildernden spinalen Form bilden, indem es zu einer ganz leichten, vorübergehenden Parese einer Muskelgruppe oder auch nur zum Verlust eines Sehnenreflexes kommen kann („rudimentäre Poliomyelitis“ — Eduard Müller —).

Das zahlenmäßige Verhältnis der abortiven Formen zu den Lähmungsfällen wechselt innerhalb der verschiedenen Epidemien und innerhalb der verschiedenen Herde ein und derselben Epidemie sehr. Wickman selbst beobachtete Differenzen von 35—56 %. Müller glaubt, daß etwa die Hälfte aller Fälle der Heine-Medinschen

Krankheit abortive Fälle sind. Die ätiologische Identität dieser abortiven Fälle mit der zur Lähmung führenden Heine-Medinschen Krankheit wird, abgesehen von der Existenz der erwähnten Übergangsfälle, bewiesen durch das gleichzeitige Vorkommen von Lähmungsfällen und abortiven Formen in derselben Familie und ist neuerdings unwiderleglich bewiesen durch serumdiagnostische Untersuchungen (siehe Kapitel VI).

b) **Spinale Formen.** Die spinalen Formen — also spinale Kinderlähmung *sensu strictiori* — sind mit den abortiven Fällen entschieden die häufigsten. Sie sind charakterisiert durch Lähmungen, die sich an die Fieberbewegung des Prodromalstadiums anschließen bzw. schon während derselben sich einstellen. Sie beginnen als Paresen, die mit einer in der Regel ziemlich raschen Entwicklung in Paralyse übergehen. Die Ausdehnung der Lähmungen, die Beteiligung der verschiedenen Muskelgebiete und die Intensität der Lähmungen sind außerordentlich verschieden und ergeben die mannigfachsten Kombinationen. Am häufigsten werden die unteren Extremitäten (besonders die *Musculi peronei* und der *Quadriceps*), sodann die Arme (besonders *Schultermuskulatur*) ergriffen. Von oft übersehenen Lähmungen werden auch die *Rumpfmuskeln*, die nach Eduard Müller in $\frac{2}{3}$ der Fälle beteiligt sind, sowie die *Bauchmuskeln* befallen. Nicht selten sind auch die *Interkostalmuskeln*, seltener dagegen das *Diaphragma* beteiligt, nicht ganz selten sieht man auch Lähmungen der Hals- und Rückenmuskulatur. — Kurz, es kann jeder willkürliche Muskel befallen werden, besonders bevorzugt sind aber immer die unteren Extremitäten. Die Lähmung zeigt schlaffen Typus, d. h. die Muskulatur hat verminderten Tonus; die Reflexe sind herabgesetzt oder erloschen; bei der elektrischen Prüfung zeigt sich teils eine quantitative Herabsetzung der Erregbarkeit, teils eine partielle oder totale Entartungsreaktion, und der Lähmung folgen schließlich Atrophien der Muskulatur. Gelegentlich beobachtet man auch besonders im Beginn Steigerung der Reflexe, gelegentlich sogar Fußklonus (Förster). Die Steigerung der Reflexe beruht nach Müller vielleicht auf einer Beteiligung der Pyramidenbahn. Ein Durchbruch des schlaffen Lähmungstypus schließt also Heine-Medinsche Krankheit durchaus nicht aus. Die Intensität der Lähmung kann alle Grade von dem bloßen Verlust eines Sehnenreflexes an bis zur völligen schlaffen Paralyse betreffen.

Blasenstörungen sind im Lähmungsstadium selten, im Frühstadium dagegen in Form von *Urinretention* nach Müller recht häufig und sicher nervösen Ursprungs. *Sphinkteren-Lähmung* sowohl der Blase wie des Mastdarms sind sehr selten.

Die Erkrankung ist also vor allem charakterisiert durch

eine motorische Lahmung vorübergehender Natur, welche durch sehr, wenn auch Hypästhesen und Anästhesien begleitet werden, besonders als Herabsetzung der Temperatur und Schmerzempfindung, die nach Müller ein ziemlich regelmäßiges, wenn auch flüchtiges Ausbreitungssystem darstellt und wahrscheinlich auf Herabsetzung der Hauttemperatur beruht.

An das akute Lahmungsstadium schließt sich das Reparationsstadium an, welches nach etwa 1–1½ Jahren das chronische atrophische Stadium an, indem die Lahmung eine definitive geworden ist und nun, zumal bei jugendlichen wachsenden Individuen, zu allseitigen Deformitäten führen kann. Auch vasomotorische Störungen der gelähmten Glieder (Cyanoose, Herabsetzung der Hauttemperatur) bestehen. Besonders auffallend sind die Muskelatrophien (vgl. Abb. 1).

Die häufigsten Deformitäten sind Spitzfußbildung sowie besonders bei Kindern Waddel (siehe Abb. 2 u. 3).

Gelentlich kommt auch selten entwickelt sich die Krankheit in zwei Schüben, indem nach Überstehen einer ersten Attacke nach Wochen selten Monaten ein Rezidiv auftritt. Beobachtungen von Meelin, Leegard, Meurice, Schwarz. Es muß aber nach Müller beachtet werden, daß nicht jede nach einiger Zeit eintretende Verstärkung der Lahmung ein neues Rezidiv ist, sondern auf progressiven Vorwärtsschreiten der schon vorher geschädigten Nerven und Zentren beruht, zumal

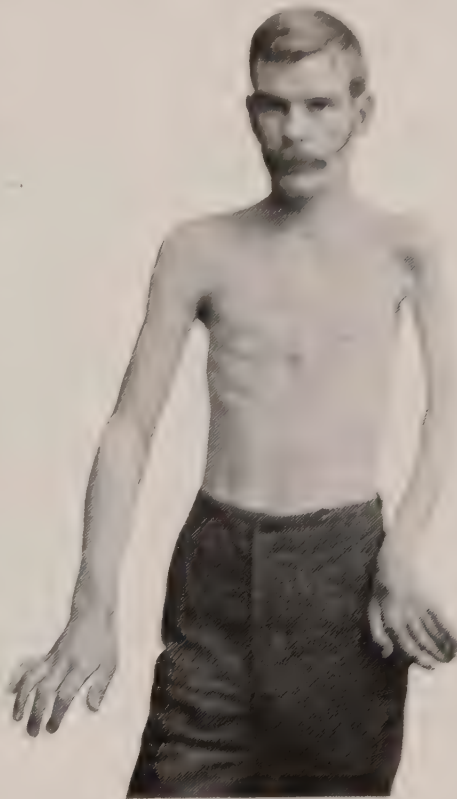


Abb. 1.
Einige Formen der Muskelschwäche. Kind mit einer Lahmung von Anfang an. Die Muskeln sind atrophisch und im höchsten Grade schwach.
Hans Eysen, Braunschweig.

c) Unter dem Bilde der Landry'schen Paralyse verlaufende Formen. Bereits in den historischen Vorbemerkungen war von Einzeluntersuchungen die Rede, die für eine Identität der sogenannten Landry'schen Paralyse mit der Heine-Medinschen Krankheit sprechen. Landry hat im Jahre 1859 mit der nach ihm genannten Paralyse eine tödliche Erkrankung des Erwachsenen bezeichnet, die, als Extre-



Abb. 2.



Abb. 3.

Spinale Form der Heine-Medinschen Krankheit mit ausgedehnten Lähmungen und Deformitäten. (Nach Johannessen.)

mitätenlähmung beginnend, durch rasches Übergreifen auf die medullären Zentren zum akuten Tod führt. Die Geschichte dieser Landry'schen Paralyse ist ein lehrreiches Beispiel dafür, wie ein willkürlich geschaffener, eng umgrenzter Begriff die Erkenntnis größerer Zusammenhänge verdecken kann. Man hatte trotz der Identität im anatomischen Bild übersehen, daß die Landry'sche Paralyse nichts anderes ist, als eine zum Tode führende „Kinderlähmung“; und man hatte weiter übersehen, daß die zum Tode führenden Fälle von Kinderlähmung stets unter dem klinischen Bilde der Landry'schen Paralyse verlaufen. Man machte, wie Wickman treffend sagt, die Diagnose gewissermaßen

von dem Todesmoment abhängig. Die aus anatomischen Gründen schon wahrscheinlich gemachte Identität von Landry'scher Paralyse und Heine - Medinscher Krankheit stellte Wick man mit seinen klinischen Beobachtungen gelegentlich der schwedischen Epidemie sicher. Es sind diese Formen der Heine - Medinschen Krankheit der Ausdruck einer Poliomyelitis acutissima, die, in der Regel mit einer Lähmung



Abb. 4.



Abb. 5.

Abb. 4 und 5. Bulbäre Formen der Heine-Medinschen Krankheit mit Lähmung des linken Facialis und des linken Hypoglossus. In Abb. 5 versucht Patient die beiden Augen zu schließen. (Nach Wick man.)

der Beine beginnend, rasch auf die Arme, dann auf die bulbären Zentren übergreift, um in wenigen Tagen zum Tode zu führen. Seltener werden zuerst die Arme befallen, und die Lähmung zeigt dann gleichzeitig auf- und absteigenden Typus.

d) Bulbäre und pontine Formen. Auf die relativ häufige Beteiligung von Hirnnerven bei der Kinderlähmung hat zuerst Medin hingewiesen. Eine solche Hirnnervenbeteiligung kommt selten als isolierte Lähmung zur Beobachtung. In der Regel ist sie kombiniert mit spinalen Symptomen. Am häufigsten ist der Facialis, und zwar einseitig mit beiden Ästen, beteiligt, manchmal mit gleichzeitiger Beteiligung des Hypoglossus (vgl. Abb. 4 und 5).

Seltener ergriffen werden Abducens und Oculomotorius, eventuell noch der Trochlearis. Gelegentlich sind auch Fälle mit Nystagmus beobachtet (Medin, Müller, Netter). Auch der Opticus kann befallen sein, ferner besonders als Lähmung des Kiefers der Trigeminus, noch seltener die übrigen Gehirnnerven. Je nach der Beteiligung verschiedener Hirnnerven, je nach der Kombination solcher Hirnnerven-Lähmungen mit verschiedenartigen spinalen Symptomen kommen vielgestaltige klinische Bilder zustande. Selbstverständlich

beruhen nicht alleisolierten Hirnnerven-Lähmungen auf Heine-Medinscher Krankheit und für differential-diagnostische Untersuchungen kommt hier u. a. die Serodiagnose (siehe Kapitel VI) in Betracht.

e) Zerebrale Formen. Die Identität von gewissen zerebralen enzephalitischen Prozessen mit der Poliomyelitis epidemica nahm schon Strümpell an. Seine Anschauung wurde dann durch Medin bestätigt. Da indes die Beobachtung zerebraler Lähmungsfälle selten ist, wurde ihre Existenz trotzdem bezweifelt. Es kann gleichwohl kaum an ihrem Vorhandensein gezweifelt werden, da pathologisch-histologisch polioenzephalitische Prozesse, analog den poliomyelitischen, bei der Heine-Medinschen Krankheit beobachtet werden, und da in Epidemiezeiten gleichzeitiges Auftreten schlaffer und spastischer Lähmungen beobachtet worden ist (Möbius, Medin, Buccelli, Hoffmann, Leegard, Eduard Müller, Zappert, Spieler, Schlesinger, Nonne, Krause), vielfach sogar bei denselben Patienten (Williamson, Neurath, Calabrese, Oppenheim, Pierre-Marie und Wickman). Selbstverständlich ist nicht jeder enzephalitische Prozeß, wie schon Strümpell betont hat, mit der Kinderlähmung ätiologisch identisch. Auch hier können serum-diagnostische Untersuchungen die Ätiologie aufklären helfen, wie sie denn auch die Tatsache der Existenz von zerebralen Formen der Heine-Medinschen Krankheit bewiesen haben (siehe Kapitel VI).

f) Ataktische Formen. Medin beobachtete zuerst bei der Kinderlähmung einen eigentümlichen, der Friedreichschen Krankheit ähnlichen Symptomenkomplex, ebenso auch Wickman, Zappert, Spieler, Lindner und Mally, Netter, Nonne u. a. Zappert hält die Abtrennung der ataktischen Form als besonderes klinisches Bild nicht für erwünscht, sondern betrachtet sie als den bulbären, pontinen Formen zugehörig. Indes vertritt Wickman die Ansicht, daß nicht alle ataktischen Formen Pons- oder Bulbusaffektionen sind, sondern auch aus einer Beteiligung des Cerebellum, des Mittelhirns oder der Clarkeschen Säulen des Rückenmarks sich erklären können.

g) Polyneuritische Formen. Polyneuritische Formen wurden zuerst von Medin beobachtet und später von zahlreichen Untersuchern bestätigt. Ob es sich hier wirklich um echte neuritische Prozesse im anatomischen Sinne handelt, ist, zumal bei dem Fehlen von Sensibilitätsstörungen, sehr zweifelhaft. Ihre Existenz ist jedenfalls noch nicht sicher erwiesen, man hat allerdings auch noch nicht energisch danach gefahndet. Es könnten sich diese Formen auch aus den zentralen Läsionen erklären. Klinische Gründe machen indes vorläufig ein Festhalten an dieser Form erforderlich. Vielleicht wird später einmal eine Vereinfachung möglich sein.]

h) Meningitische Formen. Meningitische Formen sind nach Wickman Erkrankungen, bei denen die auf die Piaaffektion zu beziehenden Symptome, wie Erbrechen, Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen und Rückensteifigkeit, ein leichter Grad von Ophistotonus, das Krankheitsbild beherrschen. Wickman hat das Verdienst, gezeigt zu haben, daß diese meningitischen Formen Erscheinungstypen der Heine-Medinschen Krankheit sein können. Sie wurden früher fälschlicherweise für eine Koinzidenz von Kinderlähmung und Meningitis epidemica gehalten, oder es wurde sogar die Annahme einer ätiologischen Identität von Meningitis cerebros spinalis und epidemischer Kinderlähmung vertreten. Wickmans Beobachtungen dieser Formen sind in späteren Epidemien durchaus bestätigt worden; besonders hebt Netter das außerordentlich häufige Auftreten dieser meningitischen Formen (29 % seiner Fälle) hervor. Wenn Lhermitte noch 1909 enge Beziehungen zwischen Heine-Medinscher Krankheit und epidemischer Genickstarre annimmt, dagegen die Identifizierung von epidemischer Kinderlähmung mit Landryscher Paralyse nicht gutheißt, so steht er wohl mit dieser Ansicht recht vereinzelt da.

Prognose. Für die Prognose hat Jahrzehnte hindurch der Satz Heines gegolten, daß die Prognose quoad vitam gut, quoad sanationem dagegen schlecht ist. Heute müssen wir, besonders auf Grund der aufklärenden Forschungen Wickmans, eher umgekehrt formulieren.

Die Letalitätsziffern schwanken bei den einzelnen Epidemien und selbst bei derselben Epidemie innerhalb der verschiedenen Herde außerordentlich. So fand Wickman Schwankungen von 10–42,3 % Letalität (vgl. die nachfolgende Zusammenstellung nach Wickman).

		Gesamtzahl der Lähmungsfälle	Letalität
Wickman	Schweden 1905	868	16,7 %
Leegaard	Norwegen 1905	577	14,56 %
Zappert	N.-Österreich 1908	266	10,8 %
Lindner und Mally	O.-Österreich 1908	71	22,5 %
Fürntratt	Steiermark 1908	433	13,16 %
Krause	Westfalen 1909	633	12,3 %
Ed. Müller	Hessen-Nassau 1909	100	16 %
Peiper	Pommern 1909	51	11,7 %
Eichelberg	Hannover 1909	34	20,58 %

Die Letalitätsziffern beziehen sich auf die Todesfälle unter den Lähmungsfällen (mit Außerachtlassung der abortiven Formen).

Im allgemeinen ist der 4.—5. Tag ein kritischer Tag, indem hier die meisten Todesfälle vorkommen. Bemerkenswerte Unterschiede bestehen hinsichtlich der Letalität zwischen Kindern und Erwachsenen.

Wickman fand:

bei Kindern bis zu 11 Jahren	=	10,5 %	Letalität
„ Patienten von 12—32 „	=	27,6 „	„

Die Statistiken anderer Autoren lauten ganz ähnlich.

Was sodann die Prognose quoad sanationem betrifft, so wurde das Verhältnis der ganz kurz vorübergehenden abortiven Formen zu den Lähmungsformen schon besprochen.

Hinsichtlich der Heilbarkeit der Lähmungen, auf die übrigens eindringlich schon Neurath 1901 hingewiesen hat, ist zu bemerken, daß nach Wickman mindestens 20 % aller Fälle ganz ausheilen. Auch hier bestehen wieder bemerkenswerte Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen.

Es heilten nach Wickman aus:

von den 9—11 Jahre alten Patienten	48,4 %
„ „ 11 Jahre und älteren „	32,2 „

Leegaard findet:

bei den bis 14jährigen Patienten	30,4 %	Heilungen
„ „ über 14 Jahre alten „	22,2 „	„

Es verhalten sich also die von der Heine - Medinschen Krankheit ergriffenen Erwachsenen in jeder Beziehung schlechter wie die Kinder.

Sporadische Kinderlähmung. Anhangsweise sei noch der sogenannten sporadischen Form der Kinderlähmung gedacht, speziell der Frage ihrer Identität mit der epidemischen Form, da neuere Autoren diese Frage nicht nur für diskutabel, sondern im Sinne der Nichtidentität für entschieden halten. Man weist dabei auf die Verschiedenheit des klinischen Bildes, besonders auf das plötzliche Einsetzen der Lähmung ohne Initialstadium sowie auf die völlige Isoliertheit solcher sporadischen Formen hin. Es ist aber zu bedenken, daß bisher noch keine Form von sporadischer Poliomyelitis beschrieben ist, die sich nicht auch innerhalb einer Epidemie wiederholt. Sporadische Fälle gibt es auch bei zweifellos epidemischen Erkrankungen, wie der Meningitis und dem Scharlach, ganz abgesehen davon, daß es, wie Eduard Müller mit Recht hervorhebt, zweifelhaft ist, ob die angeblich sporadischen Formen wirklich immer sporadisch sind (Übersehen abortiver Erkrankungen). Wenn man endlich noch auf den Unterschied in der Prognose hingewiesen hat — bei den sporadischen keine Todesfälle und keine Heilung nach ein-

getretener Lähmung —, so übersieht man, daß bisher die zum Tode führenden Fälle Landry'sche Paralyse und die in Heilung übergehenden Polyneuritis genannt wurden, daß also die behaupteten Unterschiede zum Teil nur Nomenklatur-Differenzen sind. Die ätiologische Identität der sogenannten sporadischen Fälle von Kinderlähmung und der epidemischen Formen ist überdies serumdiagnostisch über allen Zweifel sichergestellt (siehe Kap. VI).

Drittes Kapitel.

Ätiologie der Erkrankung.

1. Mikroskopische, kulturelle und tierexperimentelle Untersuchungen.

Älteste ätiologische Anschauungen. Die Heine-Medinische Krankheit trägt noch heute in England vielfach den Namen „Paralysis during dentition“. Man ist also in England — wenigstens äußerlich — der ersten ätiologischen Ansicht treu geblieben, wie sie von englischen Ärzten (Marshall, Kennedy u. a.) vertreten wurde, die in erschwerter Dentition die Ursache der Kinderlähmung sahen. Wir dürfen heute, wo wir auf Grund erweiterter klinischer und vor allem tierexperimenteller Erfahrungen geneigt sind, die Schleimhaut des Mundes und Nasenrachenraumes als Eingangspforte des Erregers der Heine-Medinischen Krankheit anzusehen, nicht ohne eine gewisse Würdigung an dieser Ansicht alter englischer Ärzte vorbeigehen, zumal wenn wir weiter hören, daß diese Ärzte die Entstehung der Krankheit außerdem „mit Störungen des Darmkanales“ in Verbindung brachten. Wir finden also schon in den ältesten Beobachtungen den Hinweis auf die beiden Eingangspforten des Virus, die wir auch heute noch als die wahrscheinlichsten bezeichnen müssen. Von englischen Autoren hat dann offenbar Heine die Anschauung übernommen — zum mindesten ist er von ihnen in seiner Annahme sehr bestärkt worden —, daß erschwerte Zahnungsprozesse eine der Hauptursachen der spinalen Kinderlähmung seien. Die Annahme einer derartigen Ätiologie entsprach ja auch dem damaligen Zeitgeist, nach dem man nicht so sehr an exogene als vielmehr an endogene Krankheitsursachen dachte. Die Störungen der Dentitionsperiode einerseits und die besonders intensive physiologische Entwicklungstätigkeit des Zentralnervensystems im Kindesalter auf der anderen Seite sollten nach Heines Vorstellungen ein besonderes Irritament für die empfindlichen nervösen Apparate abgeben, zumal erfahrungsgemäß die Neigung zu Entzündungen der Häute des Gehirns und Rückenmarks in diesen Jahren sehr ausgesprochen sei. Wenn wir auch heute diese Vorstellungen Heines nicht mehr ohne weiteres annehmen können,

so werden wir ihnen doch eine gewisse Berechtigung um so weniger absprechen, als wir selbst noch um eine plausible Erklärung dafür verlegen sind, warum die Heine-Medinsche Krankheit mit besonderer Vorliebe das Kindesalter, und zwar hier wiederum ganz bestimmte Jahre befällt. Auch sonst nötigt uns Heines Scharfsinn in seinen pathogenetischen Anschauungen immer wieder Achtung ab. So weist er z. B. sehr energisch die Annahme zurück, daß die Kinderlähmung angeboren sein könne und auf einen Formationsfehler zurückgeführt werden müsse, eine Ansicht, die sehr bequem über die Schwierigkeiten der Ätiologie hinweghalf und wohl wegen ihrer Bequemlichkeit selbst in den Lehrbüchern der letzten Jahrzehnte noch nicht ganz verschwunden ist. Man wird, zumal bei Berücksichtigung des Standes der medizinischen Kenntnisse zu der Zeit, in der Heine seine Monographien schrieb, zugeben müssen, daß er auch in ätiologischer Hinsicht nicht unscharf gesehen hat.

Die der zweiten Monographie Heines folgenden zwei Jahrzehnte (bis 1880) lieferten für die Frage der Ätiologie geringe Beiträge. Dieses Vakuum in der ätiologischen Erforschung der spinalen Kinderlähmung ist vielleicht nicht zuletzt verschuldet durch den von französischer Seite eingeführten Begriff der „essentiellen“ oder „idiopathischen“ Kinderlähmung, der einen gewissen Verzicht auf die ätiologische Erforschung bedeutet und der sich merkwürdigerweise auch noch in Zeiten erhalten hat, wo die pathologisch-anatomische Untersuchung, wie wir später sehen werden, ganz unzweideutig erwies, daß die Anwendung der Bezeichnung essentielle Kinderlähmung nachgerade ein Unrecht geworden war.

Strümpells Hypothese. Es ist dem weiten Blick großzügig denkender Kliniker (insbesondere Strümpell, Seeligmüller, Pierre Marie) zu verdanken, wenn die Aufmerksamkeit wieder nachdrücklicher auf die ätiologische Betrachtungsweise der spinalen Kinderlähmung gelenkt wurde, und zwar zugleich in einer bestimmten und — wie sich später herausstellte — erfolgversprechenden Richtung. Die genannten Kliniker gingen von der Erfahrung aus, daß das ganze Bild der Erkrankung, zumal in seinem Beginn, durchaus an das bekannter und sicher durch von außen stammende Agentien erzeugter infektiöser Krankheiten erinnere. Hinzu kam weiter die Beobachtung, daß die zwar im allgemeinen sporadisch auftretenden Fälle von Kinderlähmung gelegentlich doch den Eindruck eines gruppenweisen Auftretens machten, so daß man ernstlicher an die Möglichkeit nicht nur einer infektiösen, sondern auch einer kontagiösen Krankheit denken mußte. Ich kann es mir nicht versagen, an dieser Stelle aus Strümpells Arbeiten einige besonders prägnante Stellen wiederzugeben. In seiner 1884 ge-

haltenen Antrittsvorlesung, in der Strümpell die Frage nach den Ursachen der verschiedenen, bis dahin bekannten Erkrankungen des Nervensystems erörtert, sagt er: „Mustern wir von dem soeben bezeichneten Gesichtspunkte aus die übrigen Nervenaffektionen, so fällt uns vor allem eine Gruppe von Krankheiten auf, welche sowohl in ihrem Verlauf als auch in einzelnen ihrer Symptome eine nicht zu verkennende Ähnlichkeit untereinander zeigen: Es sind dies die akute multiple Neuritis, die akute Poliomyelitis und eine relativ noch wenig gekannte Form der akuten Encephalitis bei Kindern. Alle diese Krankheiten beginnen ziemlich plötzlich mit einem oft sehr beträchtlichen Fieber. Dabei sind die Kranken benommen, haben Kopfschmerzen, zeigen gastrische Störungen, zuweilen eine leichte Vergrößerung der Milz, manchmal auch Gelenkschwellungen und eine geringe Albuminurie. Nach den gegenwärtig herrschenden Ansichten sind dies alles Symptome, welche fast unzweideutig auf eine Infektion des Körpers mit einem organisierten Krankheitsgifte hindeuten“¹⁾.

An anderer Stelle sagt Strümpell: „Die eigentümlichen klinischen Erscheinungen der spinalen Kinderlähmung haben schon wiederholt den Gedanken erweckt, daß wir es auch bei dieser Krankheit mit einer akuten Infektion des Körpers zu tun haben. Wie bei so vielen anderen Krankheiten, deren infektiöser Charakter außer allem Zweifel steht, kann aber diese Anschauung zurzeit noch nicht durch den direkten Nachweis der vorausgesetzten Krankheitserreger ihre Bestätigung finden. Die Besonderheiten des klinischen Verlaufes, der plötzliche, auf keine sonstige Ursache zurückzuführende Beginn der Erkrankung, das oft ziemlich hohe Fieber, die schweren Allgemeinerscheinungen, endlich auch die Art der anatomischen Veränderung im Rückenmark, welche auf einen echten entzündlichen Prozeß schließen läßt — diese Umstände sind es allein, welche man bis jetzt zugunsten der oben erwähnten Vermutung anführen kann.“

Mit ähnlichen Argumenten sind auch Seeligmüller und Pierre Marie für die Annahme eingetreten, daß die spinale Kinderlähmung eine spezifische Infektionskrankheit sei. Wie wenig indes diese Anschauungen Allgemeingut geworden waren, zeigt am besten die Tatsache, daß noch im Jahre 1888 ein Forscher von der Bedeutung Dejerines die Annahme einer infektiösen Ursache der Kinderlähmung weit von sich wies, weil diese sowohl klinisch wie pathologisch-histologisch als eine „systematische“ Rückenmarkserkrankung imponiere.

Als indes von der ersten Beobachtung eines mehr oder weniger

¹⁾ Im Original nicht gesperrt gedruckt.

epidemischen Auftretens der Kinderlähmung (etwa 1881) ab sich die Meldungen über Kinderlähmungsepidemien häuften, gewann die Anschauung von dem infektiösen Charakter der Kinderlähmung immer mehr an Wahrscheinlichkeit, und von jetzt ab beginnt — insbesondere nachdem die berühmten Forschungen Medins (1890) bekannt geworden waren — eine Ära lebhafter ätiologischer Bearbeitung, die entsprechend der damals vorherrschenden Tendenz der ätiologischen Forschung im wesentlichen als eine bakteriologische Ära bezeichnet werden muß.

Mikroskopische und kulturelle Untersuchungen. Bereits gelegentlich pathologisch-histologischer Untersuchungen achtete man begreiflicherweise auf das eventuelle Vorhandensein von Bakterien im spezifisch erkrankten Rückenmark. Speziell verdienen hier Untersuchungen Goldscheiders hervorgehoben zu werden, der (1893) bei Untersuchung eines akuten Falles von Poliomyelitis weder durch Färbung mit Löfflerschem Methylenblau noch nach Gram irgendwelche Bakterien erkennen konnte. Die gleichen negativen Ergebnisse hatten auch Siemerling und Dauber; und die nach der bakteriologischen Seite hin festgestellte Ergebnislosigkeit ihrer Untersuchungen wurde auch in der Folgezeit durch Nachuntersuchungen noch vielfach bestätigt. Die auffallende Tatsache, daß man bei Untersuchungen im Schnitt mit Hilfe anerkannter Bakterienfärbungen nichts von Bakterien nachweisen konnte, hätte manchen derjenigen Autoren, die später über angeblich positive Bakterienbefunde, insbesondere durch Kulturversuche, berichteten, stutzig machen müssen. Man half sich allerdings über diese Schwierigkeit mit der Annahme hinweg, daß in der Rückenmarkssubstanz Bakterien im allgemeinen rasch zugrunde gehen.

Kokkenära. Den Anstoß für die nachfolgende Periode ätiologischer Forschung, die wir wegen der Art der gefundenen Bakterien zweckmäßig als Kokkenära bezeichnen können, gab eine Arbeit Schultzes (1898), die einen Fall von Kinderlähmung betraf, welcher klinisch durch eine sehr intensive Beteiligung der Meningen ausgezeichnet war. Bei der färberisch-mikroskopischen Untersuchung einer durch Lumbalpunktion entnommenen Probe des Liquor cerebrospinalis fanden sich „viele in kurzen Ketten angeordnete, gonokokkenähnlich aussehende Diplokokken vor, die vollständig das Aussehen der Weichselbaum-Jägerschen „Meningokokken“ zeigten“. Auffälligerweise gelang es nicht, diese reichlich vorhandenen Kokken auf Nährböden zum Wachstum zu bringen, auch nicht nach Entnahme und Verimpfung einer weiteren Probe von Lumbalflüssigkeit. Auf Grund dieses bakteriologischen Befundes sowie insbesondere auf Grund der klinischen Beobachtung zog Schultze weitgehende Schlußfolgerungen in der

Richtung einer eventuellen Identität von Meningitis und Poliomyelitis, die er als verschiedene Lokalisationen eines ätiologisch gleichen Krankheitsprozesses anzusehen geneigt war.

Bei den in der Folgezeit sich häufenden positiven Bakterienbefunden in Fällen von Heine - Medinscher Krankheit hat man entschieden den Eindruck, als hätten die Befunde Schultzes eine gewisse suggestive Wirkung ausgeübt. Bülow - Hansen und Harbitz, welche (ebenfalls noch 1898) grampositive Diplokokken im Liquor cerebrospinalis bei Heine - Medinscher Krankheit fanden, legen diesem Befund allerdings keine größere Bedeutung bei, da sie in zahlreichen anderen Fällen negative Befunde hatten. Die Untersuchungsergebnisse von Courmont und Bonne (1899), Concetti (1900), Dereum (1900), Looft und Dethloff (1901), Gossage (1902), Engel (1900), Spiller (1903), Batten (1904), Barnes und Millër (1907), die im Liquor cerebrospinalis Kokken fanden, die von dem einen als Meningokokken, von dem anderen als Pneumokokken, von dem dritten endlich als Staphylokokken angesprochen wurden, geben indes schon zu etwas zuversichtlicheren Schlußfolgerungen hinsichtlich der bakteriellen Ätiologie der Heine - Medinschen Krankheit Anlaß. Größeres Aufsehen erregten zeitweise die gelegentlich der ersten größeren norwegischen Epidemie (1905 und 1906) ausgeführten Untersuchungen Geirsvolds, der im Liquor cerebrospinalis kurze, kettenbildende grampositive, bohnenförmige Kokken fand, die er für identisch mit dem Typus Jäger der Meningokokken hielt. Die Geirsvoldschen Bakterien wuchsen auch gut auf den gebräuchlichen Nährböden. Von diesen Studien sind dann offenbar wieder Harbitz und Scheel beeinflusst worden, die Befunde von ähnlichen Kokken im Liquor cerebrospinalis 1908 mitteilen, mit Recht aber hinsichtlich der ätiologischen Bedeutung sich noch Zurückhaltung auferlegen.

Schon das rein literarische Studium der bis hierher zitierten ätiologischen Untersuchungen führt zu dem Ergebnis, daß von irgend einem Beweis für die ätiologische Bedeutung der gefundenen Bakterien keine Rede sein kann, da einmal die Arten der gefundenen Kokken nicht einheitlich scheinen, sodann die Befunde nicht konstant sind, und vor allem auch jeder tierexperimentelle Beweis für die Bedeutung der gefundenen Bakterien fehlt.

Häufung bakteriologisch negativer Befunde. Unser Mißtrauen gegen die Beweiskraft der zitierten Untersuchungen vermehrt sich noch, wenn wir die zahlreichen negativen Resultate anderer Autoren damit in Parallele setzen. So haben schon 1903 Guinon und Rist den Liquor cerebrospinalis bei epidemischer Kinderlähmung bakteriologisch steril befunden, und das Beweismaterial gegen die Kokkenlehre vermehrte

sich zu erdrückender Wucht mit dem Ausbruch der großen Epidemien in Skandinavien (1905—1907), Nordamerika (1907—1908), Österreich (1908—1909), Deutschland (1909) und Frankreich (1909). So fanden in Schweden Wickman und Jundell nicht nur 8 von verschiedenen Fällen gewonnene frische Proben von Lumbalflüssigkeit steril, sondern auch das Autopsiematerial in typischen Fällen epidemisch aufgetretener Heine-Medinscher Krankheit. Ebenso hatte Ellermann negative bakteriologische Resultate, geriet nun aber seinerseits in den Irrtum, Rhizopoden als die vermutlichen Erreger der Poliomyelitis anzusprechen, eine Annahme, die Nachprüfungen nicht stand hielt. Die gelegentlich der amerikanischen Epidemien von zahlreichen Autoren (Purkins und Dudgeon, Sherman und Spiller, Greene, Wilson und Rothrock, Thomas, Taylor, Hoch, Wollstein, Starr, Stephens) ausgeführten bakteriologischen Untersuchungen von Lumbalflässigkeiten hatten durchweg bakteriologisch negative Ergebnisse. Stephens hat beispielsweise nicht weniger als 226 Liquorproben untersucht und nur siebenmal Bakterien züchten können, die er als eine ganz banale Kokkenverunreinigung erkannte. Auch aus Frankreich wurde nichts über positive Bakterienbefunde berichtet. Gerade weil die positiven Befunde der erstgenannten Untersucher Bakterien betrafen, die nicht durch besonders schwierige Züchtbarkeit oder Sichtbarkeit ausgezeichnet waren, mußte man a priori den negativen Befunden, die überdies Untersuchungen an viel reichlicherem Material betrafen, größere Bedeutung beimessen und daran denken, ob nicht jene Untersucher Versuchsfehlern zum Opfer gefallen seien. Einer dieser Versuchsfehler ist in der Tat durch Leiner und v. Wiesner aufgeklärt worden. Leiner und v. Wiesner fanden, daß, wenn sie bei Lumbalpunktionen den Liquor cerebrospinalis portionsweise auffingen, zwar aus den ersten Portionen sehr oft Kokken gezüchtet werden konnten, nicht aber aus den nachfolgenden Proben, und da weiterhin auch bei Liquoruntersuchungen bei anderen Krankheiten das gleiche festgestellt wurde, kann es keinem Zweifel unterliegen, daß angeblich positive Befunde, wie die der oben genannten Untersucher, auf banale Verunreinigungen, vermutlich von der Haut des punktierten Patienten herstammend, zurückzuführen sind. Mit Recht machen Leiner und v. Wiesner auf die Gefahr aufmerksam, die Bouillon als Nährboden bietet, wenn es sich um die Aufklärung ätiologisch bis dahin ungeklärter Erkrankungen handelt, weil hier auch ein einzelner verunreinigender Keim auswachsen kann, ohne daß erkenntlich ist, wie viel ursprünglich an Menge von ihm vorhanden war. Es gilt eben schließlich bis zu einem gewissen Grade noch immer die Kochsche Forderung, daß zum Beweise der ätiologischen Bedeutung eines gefundenen Mikroorganismus der Nachweis in solcher

Menge gelingen muß, daß sich daraus die Intensität der Krankheitserscheinungen ungefähr erklärt.

Bis hierin ist also die Geschichte der ätiologischen Erforschung der Heine-Medinschen Krankheit, soweit sie die positiven Befunde betrifft, eine Geschichte der Irrtümer. Trotzdem ist der kurze historische Rückblick nicht ganz wertlos, denn er lehrt wieder einmal sehr eindringlich die Gefahr der Voreingenommenheit bei naturwissenschaftlichen Untersuchungen. Ich gab bereits oben meinen Eindruck wieder, als ob die auffallend zahlreichen positiven Befunde von Bakterien bei einer Krankheit, die, wie wir heute wissen, sicherlich nichts mit Bakterien zu tun hat, nicht zuletzt in ihrer Bewertung durch die laut oder stillschweigend angenommene Hypothese gestützt wurden, daß die Kinderlähmung nur eine besondere Lokalisationsform der Meningitis cerebrospinalis epidemica sei. Und bei dieser war ja gerade durch etwa gleichzeitig ausgeführte Untersuchungen die bakterielle und speziell die Kokkenätiologie sichergestellt. Es muß an dieser Stelle besonders hervorgehoben werden, daß Wickman in einer Zeit, in der man noch nichts Bestimmtes über die nichtbakterielle Ätiologie der Kinderlähmung wußte, und in der zahlreiche Untersucher jene Hypothese der Identität von Meningitis und Poliomyelitis vertraten, auf Grund seiner gründlichen pathologisch-anatomischen, klinischen und epidemiologischen Studien die apodiktische Behauptung wagte, daß, wenn wirklich dieselben Kokken sowohl Erreger der epidemischen Genickstarre wie der epidemischen Kinderlähmung seien, beide Erreger doch grundsätzlich biologisch von einander verschieden sein müßten.

Eigene bakteriologische Untersuchungen. Ich selbst, der ich nicht über derartige pathologisch-anatomische, klinische und epidemiologische Erfahrung verfügte, als ich meine Studien über Kinderlähmung begann, kann nicht leugnen, daß ich anfangs ebenfalls etwas unter der Arbeitshypothese stand, die epidemische Genickstarre und die Kinderlähmung seien eventuell miteinander identisch oder verwandt; und so habe ich mich unwillkürlich bei den ersten bakteriologischen Untersuchungen mit größerer Aufmerksamkeit Kokkenbefunden zugewandt, wie sie bereits solchen Wirrwarr in der ätiologischen Erforschung der Kinderlähmung angerichtet haben. Da im Gegensatz zu der westfälischen Epidemie, wo nach den Mitteilungen von Krause Erscheinungen seitens des Magen-Darmkanals im Vordergrund des Symptomenkomplexes während des Prodromalstadiums gestanden haben, in unseren hessischen Fällen anginöse Prodromalsymptome häufiger waren (E. Müller), erstreckten sich meine Untersuchungen zunächst auf Rachen- und Mandelabstriche, die, wie ich kurz resümieren möchte,

nur die üblichen und bekannten Rachenbewohner ergaben, höchstens bei den anfänglichen Untersuchungen etwas häufiger Pneumokokken und auffallend oft auch den *Staphylococcus albus*, deren genaueres Studium mich unter dem Einfluß der genannten irreführenden Hypothese sehr aufhielt. Klarer wurden die Untersuchungsergebnisse, als ich mich der Untersuchung von Lumbalfüssigkeiten zuwandte, die teils aus ganz akuten, teils mehr chronischen, teils schweren, teils mittelschweren und leichten Fällen von Kinderlähmung gewonnen wurden. Sämtliche Liquorproben waren klar, auch nach scharfem Zentrifugieren entstand keine Spur Bodensatz. Mikroskopisch fanden sich spärliche Lymphozyten. Irgendwelcher als belebtes Virus anzusprechende Gebilde konnten weder im ungefärbten noch im gefärbten Präparate nachgewiesen werden. Dabei wandte ich die verschiedensten Färbemethoden und Farbstoffe an (gewöhnliche Anilinfarben, Gram-Färbung, Tuberkelbazillen-Färbung nach Ziehl, Färbung nach Giemsa usw.). Ferner wurde reichlich auf Nährböden verimpft. Als Nährböden wurden verwandt: Bouillon, Gelatine, Agar, Glycerin- und Traubenzucker-Agar (auch in hoher Schicht), Ascites-Agar, Agar mit Zusatz verschiedener Tiersera, geronnenes Serum usw. Ferner wurden die Lumbalfüssigkeiten zu gleichen Teilen mit Nährbouillon vermischt, zum Teil ohne weiteren Zusatz bei 37° „angereichert“. Das Ergebnis aller dieser Untersuchungen war, daß nahezu alle Röhrchen völlig steril blieben. Die wenigen, auf denen Bakterien wuchsen, wurden als mit banalen Luftkokken verunreinigt erkannt. Ebenso resultatlos verlief die Untersuchung des Blutes eines schweren Falles.

Sowohl von diesen eigenen als auch von den schon zitierten bakteriologischen Untersuchungen von Lumbalfüssigkeiten, welche resultatlos verliefen, mußte gesagt werden, daß sie noch nicht entscheidend gegen die bakterielle Ätiologie der epidemischen Kinderlähmung sprachen; denn es war ja durchaus nicht sicher, daß die Lumbalfüssigkeiten oder das Blut das Virus wirklich enthielten, und wir werden später sehen, daß die tierexperimentelle Erforschung der Heine-Medinschen Krankheit gezeigt hat, daß in der Tat der Erreger, wenn überhaupt, nur in sehr spärlicher Zahl im Liquor cerebrospinalis und im Blut erscheint. Es konnte deshalb die Entscheidung erst durch die Untersuchung des Zentralnervensystems selbst geliefert werden, in dem, wenn wirklich ein belebter Krankheitserreger die Ursache der Kinderlähmung war, das Virus unzweifelhaft vorhanden sein mußte.

Das von mir in dieser Richtung untersuchte Material stammte von an zweifelloser und typischer Kinderlähmung verendeten Kindern. Ich gebe Krankengeschichten und Sektionsprotokolle weiter unten bei Besprechung der tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse genauer

wieder. Das durch Herrn Professor Beneke mir übergebene Material (Stücke des Gehirns aus der Ponsgegend und des Rückenmarks) wurde auf die gleichen Nährböden, die oben bezeichnet sind, reichlich verimpft. Auch hier blieb die übergroße Mehrzahl der Röhrechen steril, und die Bakterienentwicklung in einigen wenigen erwies sich als Verunreinigung. Ebensowenig hatte die färberische Untersuchung des pathologisch-histologisch als echte Poliomyelitis imponierenden Materials auf Bakterien oder sonstige Parasiten irgend ein eindeutiges Ergebnis. Da es überdies, wie nachher gezeigt werden wird, auf tiereperimentellem Wege gelang, den Beweis zu führen, daß in dem bakteriologisch steril befundenen Material das Poliomyelitisvirus in hochvirulenter Form enthalten war, ergab sich als Fazit meiner Untersuchungen, daß ein leicht färberisch darstellbarer und leicht züchtbarer Mikroorganismus als Erreger der epidemischen Kinderlähmung nicht in Betracht kommen kann.

Ich erwähnte bereits oben die schon früher ausgeführten und genau ebenso ergebnislos verlaufenen bakteriologischen Untersuchungen von Wickman, denen sich später noch im gleichen Sinne ausgefallene Untersuchungen Landsteiners anschließen, die dann durch umfangreiche Untersuchungen von Krause und Meinicke, die gelegentlich der westfälischen Epidemie niemals irgend einen Bakterienbefund hatten, der in ätiologischen Zusammenhang mit der Kinderlähmung zu bringen war, noch ergänzt wurden.

Alle diesen — inhaltlich also negativen, aber für die Forschungsrichtung recht bedeutungsvollen — Untersuchungen führten zu dem Ende des Jahres 1909 wohl übereinstimmend angenommenen Ergebnis, daß eine bakterielle Ätiologie der Heine-Medinschen Krankheit nicht besteht; und nur wie ein Nachklang überwundener Zeiten mutet es uns an, wenn noch einmal im Oktober 1909 Pottpeschnigg Kokkenbefunde mitteilt, die zunächst Anspruch auf Beachtung machten, später aber von dem gleichen Autor als Verunreinigungen erkannt wurden.

Beachtenswerte mikroskopische Befunde. War es somit als aussichtslos erwiesen, mit den gewöhnlichen bakteriologischen Hilfsmitteln der Heine-Medinschen Krankheit beizukommen, so schloß das natürlich nicht eine eventuelle erfolgreiche Verwertung von Mikroskop und Kultur für den gleichen Zweck aus. Wie später noch genauer erörtert werden wird, gehört der Erreger der Heine-Medinschen Krankheit zu den sogenannten filtrierbaren Virusarten, d. h. er passiert die bakteriendichten Berkefeld-, Chamberland- und Pukall-Filter. Durch diesen Nachweis war es möglich, auf das Virus in Filtraten zu fahnden, die frei von den normalen zelligen Bestandteilen des Gehirns und Rücken-

marks waren. Im Verein mit Joseph und Siebert habe ich derartige virushaltige Berkefeld-Filter-Filtrate einer ultramikroskopischen Dunkelfeld-Untersuchung unterzogen. Wir fanden dabei sehr kleine, rundlich-ovale, schwach leuchtende, unbewegliche, nur mit leicht zitternder Molekularbewegung ausgestattete Körperchen, die uns auffielen, da wir sie in entsprechend hergestellten Filtraten normaler Gehirne vermißten. Um Eiweißteilchen, wie man sie ja auch bei Dunkelfeldbeleuchtung gelegentlich sieht, wenn aus irgend einem Grunde Koagulationserscheinungen des gelösten Eiweißes eintreten, konnte es sich hier nicht handeln; dazu besaßen wir auch aus früheren ultramikroskopischen Proteinuntersuchungen zu viel Erfahrungen. Andererseits aber war uns der Befund jener Körperchen doch nicht konstant genug, um behaupten zu können, daß sie wirklich mit Sicherheit in ätiologischem Zusammenhang mit der Poliomyelitis stehen oder gar den Erreger selbst darstellen. Die Befunde verdienen aber um so mehr Beachtung, als später auch Flexner bei Dunkelfeldbeleuchtung ganz ähnliche Körperchen beobachtete und ihnen eine Beschreibung gibt, die mit der unsrigen sehr genau übereinstimmt. Flexner gibt überdies an, daß er mit Hilfe der Löfflerschen Beize die gleichen Körperchen färberisch habe darstellen können. Das gleiche hat Levaditi übrigens schon vorher beobachtet, indem er in einer nachher zu beschreibenden „Kultur“ von poliomyelitis-haltigem Material kleine rundliche, mit Löfflers Beize und auch mit schwachen Fuchsinlösungen darstellbare Körperchen fand, in deren Deutung er sich aber ähnliche Reserve wie wir für unsere Beobachtungen auferlegt hat. Auch Leiner und v. Wiesner geben neuerdings an, „kleinste oszillierende Körperchen“ in virushaltigen Filtraten bei Beobachtung im hängenden Tropfen gesehen zu haben. Auch ihnen ist die Beziehung derselben zum Virus der Poliomyelitis noch nicht genügend klargestellt.

Spezifische Zelleinschlüsse. Noch in anderer Richtung scheint es aussichtsreich, auf mikroskopischem Wege dem Erreger der Heine-Medinschen Krankheit beizukommen. In seinen ausgezeichneten pathologisch-anatomischen Untersuchungen hat Wickman auf die vielfachen Analogien hingewiesen, die in pathologisch-histologischer Hinsicht zwischen der epidemischen Poliomyelitis und der Hundswut bestehen. Diese Analogien haben sich noch, wie wir nachher sehen werden, gemehrt hinsichtlich der Natur der Erreger beider Krankheiten. Nun hat Negri bei der Hundswut eigenartige, für diese Krankheit charakteristische Einschlüsse in Ganglienzellen nachgewiesen, die sich besonders in den Ganglienzellen des Ammonshornes finden, und deren Natur (ob Erreger?, ob Degenerationsprodukt der Zelle?, ob Hülle des noch unbekannten Erregers?) noch sehr diskutiert wird. Bereits Wickman hat bei der

epidemischen Kinderlähmung darauf untersucht, ob nicht auch hier irgendwelche charakteristische Zelleinschlüsse oder parasitenähnliche Bildungen in den Zellen der nervösen Zentralorgane vorhanden seien, jedoch ohne Erfolg. Indes eine neuere Feststellung forderte entschieden dazu auf, solche Untersuchungen bei der Poliomyelitis wieder aufzunehmen. Die seuchenhaft auftretende Bornasche Krankheit der Pferde, die nach den grundlegenden Untersuchungen von Joest eine infiltrative, disseminierte Myeloencephalitis ist, gleicht in ihrem histologischen Verhalten so außerordentlich dem Bilde, wie wir es bei der Heine - Medinschen Krankheit finden, daß, wenn wir von der etwas verschiedenen Lieblingslokalisation der Veränderungen bei beiden Krankheiten absehen — die Bornasche Krankheit besonders in der Riechwindung des Großhirns, die epidemische Poliomyelitis besonders in den grauen Vorderhörnern des Rückenmarks — wir die pathologischen Veränderungen geradezu als identisch bezeichnen dürfen. Bei der Bornaschen Krankheit hat nun Joest im Verein mit Degen eigenartige durch die Mannsche Färbung, wie sie auch zur Darstellung der Negrischen Tollwutkörperchen verwendet wird, darstellbare, intranukleär gelegene Körperchen in den Ganglienzellen nachweisen können, deren Natur zwar noch nicht geklärt ist, die aber, wie es scheint, für die in Frage stehende Erkrankung als spezifisch anzusehen sind. In einer Sitzung des Ärztlichen Vereins zu Marburg (3. XI. 1909) habe ich unter Hinweis auf diese Resultate Joests und Degens es für aussichtsreich erklärt, die mikroskopische Analyse des Poliomyelitis-erregers mit Hilfe ähnlicher Untersuchungen auszuführen, wie sie Joest mit Erfolg für die Bornasche Krankheit verwirklicht hat. Indes ist es mir trotz eifriger Arbeit in Gemeinschaft mit Joseph nicht gelungen, im Ausstrich- oder Schnitt-Präparat in irgendwelchen Zellarten konstant wiederkehrende Einschlüsse zu finden, sowohl in dem vom Menschen direkt gewonnenen als in dem vom Affen stammenden poliomyelitis-virushaltigen Organmaterial (Gehirn und Rückenmark). Ebenso wenig kamen Leiner und v. Wiesner, Landsteiner und Levaditi in ähnlich gerichteten Untersuchungen zu einem Ergebnis.

Dagegen fand Bonhoff in einem sicher poliomyelitischen Rückenmark bei Untersuchung im Schnitt in den Anschwellungen des Rückenmarks, besonders reichlich in der Lendenschwellung Einschlüsse im Kern der Gliazellen, die er als spezifisch für die Erkrankung ansieht; sie waren nur bei der Mannschen Färbung, insbesondere in der Modifikation nach Lentz, darstellbar. Ihre Größe war sehr verschieden, von kleinsten, roten Pünktchen bis zu eiförmigen Gebilden von 3—4 μ Durchmesser; im allgemeinen waren sie rundlich und hatten nur 2 μ Durchmesser. Gelegentlich

fanden sich bis 5 Körperchen in ein und demselben Kern; sie waren von einem hellen Hof umgeben und zeigten in den größten Exemplaren 1—2 punktförmige, kleine Innenkörper, die bei der Färbung nach Mann-Lentz scharf begrenzt erschienen. Die gleichen Einschlüsse fanden sich auch in den Kernen der die Gefäßadventitia verbreiternden Zellen, ferner in den Ependymzellen des Zentralkanals und in manchen Zellen der infiltrierenden Rundzellen-Anhäufungen. Im Normalrückenmark und bei anderen Krankheiten wurden die Einschlüsse vermißt. Ohne näher die Frage zu ventilieren, ob es sich bei diesen Einschlüssen um eine Form des Erregers der Heine-Medinschen Krankheit handelt, glaubt Bonhoff, sie als Fremdgebilde und als für die Heine-Medinsche Krankheit spezifische Bildungen ansprechen zu dürfen.

„Kulturen“ des Poliomyelitisvirus. Ich sagte oben, daß neben der mikroskopischen auch die kulturelle Untersuchung nicht ohne weiteres aussichtslos ist, selbst wenn man überzeugt ist, daß Bakterien als Erreger der Kinderlähmung auszuschließen sind. Wissen wir doch heute, daß Infektionserreger, die wir gewöhnt sind, den tierischen Parasiten zuzurechnen (gewisse Trypanosomen u. a.), auf besonders präparierten Nährböden zur Vermehrung zu bringen sind. Ich will zunächst vorwegnehmen, daß mir selbst niemals eine „Kultur“ von etwas gelungen ist, das zum Erreger der Kinderlähmung in Beziehung zu bringen wäre, auch nicht mit Hilfe der Nährböden, die Flexner und Lewis später beschrieben haben. In ihren ersten experimentellen Arbeiten teilten diese Autoren zwar auch mit, daß jeder Kulturversuch des Poliomyelitisvirus ihnen fehlgeschlagen sei, später aber berichten sie über eigenartige „Kulturen“, die sie erhalten haben wollen. In Mischungen von gleichen Teilen gewöhnlicher Nährbouillon und Menschenserum bzw. Kaninchenserum verimpften Flexner und Lewis bakterienfreies Berkefeld-Filter-Filtrat von virushaltigen Rückenmarks-Emulsionen. In diesen Röhrchen stellten sie nach einigen Tagen Auftreten von Trübungen fest; verimpft auf den Affen, riefen diese „Kulturen“ das typische Bild der experimentellen Poliomyelitis hervor. Dieser Versuch, der auch von Levaditi bestätigt wurde, beweist zunächst nicht mehr, als daß in der bezeichneten Nährflüssigkeit sich das Poliomyelitisvirus lebend und vollvirulent bei 37° längere Zeit (in dem Levaditischen Versuch 15 Tage) halten kann. Denn die Tatsache der Virulenz beweist ja nicht Vermehrung des Virus, es kann lediglich die Verdünnung des Virus in der Serumbouillon nicht groß genug gewesen sein, um krankmachenden Effekt zu verhindern, zumal gerade Flexner und Lewis gezeigt haben, daß man gelegentlich noch mit starken Verdünnungen des Virus Affen an Poliomyelitis erkranken und

sterben machen kann. Flexner und ebenso Levaditi wollen aber auch bei Verimpfung dieser ersten Kulturen auf weitere Röhrcchen Auftreten neuer Trübungen beobachtet haben, die sicher nicht auf Bakterien zurückzuführen sind. Dagegen sind, wie Flexner und Lewis mitteilen, die Affenimpfungen mit den weiteren „Generationen“ resultatlos geblieben, so daß sie selbst sehr zurückhaltend in der Beurteilung ihrer eigenartigen Beobachtungen sein möchten. Da wir selbst, wie schon erwähnt, niemals Andeutungen einer sichtbaren Vermehrung des Poliomyelitisvirus in künstlichen Nährflüssigkeiten erhielten, auch Leiner und v. Wiesner das gleiche Resultat verzeichnen, ist man wohl berechtigt, ein großes Fragezeichen hinter die Anschauung zu machen, die die von Flexner und Levaditi beobachteten Trübungen als Kultur deutet, zumal die genannten Beobachter selbst zu solcher Skepsis mahnen. Erwähnt sei überdies noch, daß Leiner und v. Wiesner bei dem Versuch einer Anreicherung des Poliomyelitisvirus in Kollodiumsäckchen in vivo ebenfalls nur negative Resultate hatten.

Alle bisherigen ätiologischen Forschungen lehren also, daß der Erreger der Heine-Medinschen Krankheit jedenfalls kein Bakterium und überhaupt kein leicht züchtbarer Mikroorganismus ist. Irgend einen sicheren Befund, der wirklich zuverlässige Aussagen über die morphologischen Eigenschaften des Poliomyelitisvirus erlaubt, besitzen wir bis heute nicht.

Tierexperimentelle Untersuchungen. Weniger irreführend als die angeblich positiven bakteriologischen Untersuchungsergebnisse, aber dafür recht dürftig waren die Ergebnisse der früheren Tierexperimente. Dem Tierexperiment fiel in der Zeit, als das Problem überhaupt noch strittig war, ob die Heine-Medinsche Krankheit infektiöser Natur sei, zunächst im wesentlichen die Aufgabe zu, die Frage zu entscheiden, ob die Erzeugung echter myelitischer Veränderungen ähnlich denen, wie man sie bei der Kinderlähmung findet, mit irgendwelchen Infektionserregern möglich sei. Derartige Untersuchungen sind — worauf ich schon jetzt besonders aufmerksam machen möchte — in erster Linie an Kaninchen ausgeführt worden. So die Untersuchungen von Roger, der 14 Kaninchen intravenös mit Streptokokken infizierte und 2—3 Wochen später, nach anfänglichem Wohlbefinden der Tiere, zunehmende Abmagerung derselben, ferner starke Atrophie der Muskulatur an den hinteren Extremitäten, und zwar fast ausschließlich an diesen, aber keine eigentlichen Lähmungen feststellte. Histologisch fanden sich bei diesen Tieren Veränderungen an den Ganglienzellen der Vorderhörner; ihre Zahl war geringer, die einzelnen Zellen zeigten unregelmäßigen Kontur, vakuoläre Degeneration, zum Teil Kern-

schwund. Daneben fand sich noch starke Füllung und Erweiterung der Gefäße, gelegentlich auch kleine Blutungen. Roger hält auf Grund seiner Untersuchungen es für möglich, daß eine Myelitis von mehr oder weniger systematischem Charakter durch ein infektiöses Agens entstehen kann. Ähnliche Versuche stellten im gleichen Jahre Gilbert und Lion mit *Bacterium coli* an Kaninchen an. Sofern die Tiere nicht akut zugrunde gingen, stellten sich bei ihnen Lähmungen vom 12. Tage nach der Infektion ab ein und gleichzeitig Diarrhöen. Histologisch fand sich auch hier Degeneration der Ganglienzellen der Vorderhörner und Gefäßhyperämie. Einen ähnlichen Befund hatte Vincent bei einem Kaninchen, das er intravenös mit einem Bakteriengemisch geimpft hatte. Die ausgedehntesten Untersuchungen stammen, um nicht alle einzeln zu zitieren (ausführliche Literatur siehe bei Hoche), wohl von Thoinot und Masselin (1894). Von 43 intravenös mit *Bacterium coli* geimpften Kaninchen starben 4 akut. Die 39 überlebenden erkrankten an Lähmungen, besonders der hinteren Extremitäten, mit gleichzeitiger Muskelatrophie und allgemeiner Abmagerung. Ebenso zeigten mit Staphylokokken geimpfte Kaninchen Lähmungen ähnlich den Coli-Tieren. Histologisch fanden sich vakuoläre Degenerationen der Ganglienzellen, dagegen keinerlei interstitielle Veränderungen und speziell normale Gefäße. Durch direkt arterielle Zufuhr von Pneumokokken, Staphylokokken und *Bacterium coli* bei Hunden gelang es Hoche, nur dann Rückenmarksveränderungen zu erzielen, wenn er durch gleichzeitige Injektion von Maisstärke, Lykopodiumkörnern und anderem pulverigem Materialembolisch bedingte Gewebsverletzungen im Rückenmark erzeugte. Auch hier waren die Veränderungen hauptsächlich parenchymatöser Art, betrafen also die Ganglienzellen und Nervenfasern, Gefäßveränderungen fanden sich nur in sehr geringem Grade vor, auch keine sonstigen interstitiellen Veränderungen. Ebenso wenig konnte Homén, der in zahlreichen Versuchen mit Streptokokken auf dem Lymphwege (besonders Intraneural-Impfung) poliomyelitische Veränderungen zu erzeugen versuchte, zu irgend einem Resultat kommen. Wickman, der mit einem durch sehr oft wiederholte Tierpassage an das Nervensystem besonders angepaßten Streptokokkus bessere Resultate erhoffte, mußte nach mühseligen Untersuchungen feststellen, daß er bei seinen Kaninchen starke Abmagerung, aber nicht eigentliche Lähmungen und niemals histologisch das echte Bild der Poliomyelitis erzeugte. Auch von allen anderen oben zitierten tierexperimentellen Untersuchungen müssen wir sagen, daß sie für die Beantwortung der Frage, ob poliomyelitische Veränderungen durch infektiöse Agentien erzeugt werden können, herzlich wenig beitragen. Die histologisch festgestellten Veränderungen haben nach den Beschreibungen, teilweise

auch Abbildungen der betreffenden Autoren wenig oder gar keine Ähnlichkeit mit den echten poliomyelitischen Läsionen, trotz der gelegentlich nachgewiesenen Ganglienzellen-Alterationen. Es fehlen vor allem die für die Poliomyelitis charakteristischen adventitiellen und perivaskulären Gefäßinfiltrate, es fehlt der Kernreichtum, der, wie wir später sehen werden, das histologische Bild bei der Heine-Medinschen Krankheit beherrscht. Wenn überhaupt ein Vergleich mit spontan entstehenden Krankheitsbildern erlaubt ist, so kann allenfalls die spinale progressive Muskelatrophie, ein ätiologisch von der Heine-Medinschen Krankheit sicherlich grundverschiedener Prozeß, damit in Analogie gesetzt werden.

Wenn wir somit diesen älteren tierexperimentellen Untersuchungen heute nicht mehr die Bedeutung beimessen können, die sie seinerzeit mit einigem Recht beanspruchen durften, so lehren sie doch das Faktum, daß Bakterien verschiedener Art, auf welchem Wege sie auch in den Tierkörper eingeführt werden, nicht dazu neigen, eigentliche poliomyelitische Veränderungen zu erzeugen. Wenn es noch eines Argumentes mehr bedurft hätte, um die bakterielle Ätiologie der Heine-Medinschen Krankheit abzulehnen, könnte man die negativen Resultate der eben genannten Experimentatoren wohl in diesem Sinne verwerten.

Weiter lehren die vorstehend kurz skizzierten Untersuchungen, daß Kaninchen anscheinend sehr leicht an Lähmungen bzw. lähmungsartigen Zuständen erkranken, wenn bei ihnen irgendwelche fremde Agentien korpuskulärer Art direkt in das Blut eingeführt werden. Es ist, wie wir später sehen werden, diese Beobachtung für die Beurteilung des Kaninchens als Versuchstier für die Poliomyelitiserforschung nicht ohne Bedeutung.

Diejenigen Versuche, in denen man durch Verimpfungen von Organmaterial, stammend von Poliomyelitischen, am Tiere Poliomyelitis zu erzeugen versuchte, sollen weiter unten besprochen werden.

2. Der Affe als Versuchstier für die Poliomyelitiserforschung. — Klinisches Bild der experimentellen Affenpoliomyelitis.

Landsteiners grundlegender Versuch. Der Beginn der wirklich erfolgreichen tierexperimentellen Erforschung der Heine-Medinschen

Krankheit knüpft sich wiederum an eine ganz bestimmte Arbeit an. Es ist das große Verdienst Landsteiners, im Verein mit Popper zuerst die Übertragbarkeit des Poliomyelitisvirus auf den Affen festgestellt zu haben. Über die entsprechenden Versuche hat Landsteiner ausführlich in der Zeitschrift für Immunitätsforschung am 5. III. 1909 berichtet.

Wegen der grundlegenden Bedeutung dieser ersten erfolgreichen Affenexperimente seien dieselben im folgenden ausführlicher referiert.

Das Ausgangsmaterial für die Versuche bildete die typisch poliomyelitisch veränderte Rückenmarksubstanz eines nach 5 tägigem Kranksein an Heine-Medinscher Krankheit verendeten 9 jährigen Kindes. Mit einer Rückenmarksemulsion dieses Patienten impften Landsteiner und Popper 2 Affen intraperitoneal. Der erste Affe, ein junger *Cynocephalus hamadryas*, wurde am 6. Tage nach der Injektion schwer krank und starb am 8. Tage. Bei der Obduktion erwiesen sich die inneren Organe vollkommen normal, das Rückenmark dagegen schwer verändert. Es fanden sich zellige Infiltration der Pia mater des Rückenmarks, perivaskuläre Infiltrate in der grauen Rückenmarksubstanz neben diffuseren Infiltraten in dem ödematös aufgelockerten Gewebe der grauen Substanz, dabei waren die Vorderhörner viel stärker beteiligt als die Hinterhörner. Analoge entzündliche Infiltrate, nur in geringerer Stärke, fanden sich auch in der Medulla, in der Ponsgegend, im Hirnstamm und in der Hirnrinde. Die infiltrierenden Zellen waren meist kleine Lymphozyten. Im Bereich der entzündeten Partien, besonders in den Vorderhörnern, waren auch die Ganglienzellen schwer verändert (undeutliche Begrenzung, körniger Zerfall, Vakuolisierung, herabgesetzte Kernfärbbarkeit, Durchsetzung mit Rundzellen).

Bei dem zweiten geimpften Affen, einem jungen *Macacus rhesus*, traten zwischen dem 12. und 17. Tage nach der Injektion Lähmungen auf, die zu völliger Paralyse der hinteren Extremitäten führten. Das Tier wurde am 19. Tage nach der Injektion getötet. Auch hier fanden sich die gleichen Veränderungen wie bei dem ersten Affen, nur im ganzen etwas weniger intensiv. Mit dem Rückenmark dieses zweiten Affen wurden erneute Infektionsversuche an 2 weiteren Affen vorgenommen, die aber ergebnislos verliefen.

Es ist auf Grund der Beschreibung, die Landsteiner und Popper vom klinischen Verhalten des zweiten Affen, sowie von den histologischen Befunden bei beiden Affen geben, sowie ferner auf Grund der beigegebenen histologischen Bilder kein Zweifel, daß ihnen die Erzeugung echter Poliomyelitis mit einem der Erkrankung des Menschen klinisch sehr ähnlichen und pathologisch-histologisch geradezu völlig gleichen Krankheitsbild gelungen war.

Die Wahrscheinlichkeit, daß die Heine-Medinsche Krankheit durch ein belebtes Virus erzeugt wird, war damit noch größer geworden und wäre durch diesen Versuch schon völlig bewiesen gewesen, wenn die Weiterübertragung auf eine folgende Generation geglückt wäre. Bei

dem völligen Fehlschlagen dieser Weiterimpfung mußte immer noch an die Möglichkeit gedacht werden, daß ein nicht vermehrungsfähiges Agens (Toxin usw.) die Ursache der Erkrankung sein könne. Landsteiner und Popper selbst aber haben diese Möglichkeit als sehr unwahrscheinlich bezeichnet, weil die histologischen Befunde bei den Tieren ganz ausgesprochen den Charakter eines Entzündungsprozesses hatten. Für das Fehlschlagen des Versuches bei der Übertragung von Affe zu Affe denken Landsteiner und Popper an die Möglichkeit einer Abschwächung des Virus bei seiner Passage durch den Affenkörper. Wir wollen gleich hier vorwegnehmen, daß diese Erklärung weniger berechtigt ist als eine andere. Vermutlich ist es die nicht sehr geeignete, weil sehr unsichere Ergebnisse liefernde intraperitoneale Infektionsmethode, die zu keinem Erfolg bei den weiteren Affenimpfungen führte. In gleicher Weise sind auch die Versuche von Knöpfelmacher sowie von Strauß und Huntoon zu erklären, welche zwar ebenso wie Landsteiner und Popper mit dem vom Menschen direkt gewonnenen Virus auf intraperitonealem Wege Affen mit Erfolg infizierten, aber ebenfalls mit Weiterimpfungen kein Glück hatten.

Eigene Affenversuche. Gerade das wiederholte Fehlschlagen beim Versuch der Übertragung des vermuteten Virus von Affe zu Affe bedeutete einen aufzuklärenden „Rest“ in der Poliomyelitisforschung, der von prinzipieller Bedeutung war. Als sich mir selbst Gelegenheit bot, Tierexperimente mit vom Menschen stammendem, sicher poliomyelitis-virushaltigem Material anzustellen, ging ich natürlich von dem grundlegenden Versuch Landsteiners aus. Gleichzeitig aber lehnte ich mich bewußt an Pasteurs Erfahrungen bei der Hundswutforschung an. Ich habe schon oben wiederholt darauf hingewiesen, daß gewisse Analogien zwischen Heine Medinscher Krankheit und Hundswut bestehen. Speziell die Wickmanschen Arbeiten hatten mich auf die frappante Ähnlichkeit der histologischen Veränderungen bei beiden Krankheiten aufmerksam gemacht. Dazu kam nun noch die inzwischen durch eigene Untersuchungen gewonnene Überzeugung von der nicht bakteriellen Ätiologie der Heine-Medinschen Krankheit, weiter die Überzeugung, daß ebenso wie das Virus der Lyssa auch der Erreger der Poliomyelitis offenbar durch elektive Beziehungen zum Zentralnervensystem ausgezeichnet ist. Eine der ersten Errungenschaften der Pasteurschen Hundswutforschungen war die Gewinnung einer nahezu absolut sicheren Infektionsmethode der Versuchstiere. Wer die Geschichte der Hundswutforschung vor Pasteurs Versuchen kennt, weiß, welchen prinzipiellen Fortschritt die Anwendung einer neuen und sicher wirksamen Infektionstechnik bedeutete. Sie bestand bei Pasteur in einer subduralen bzw. direkt intrazerebralen Injektion

des Lyssavirus. In gleicher Weise beschloß ich, in erster Linie die intrazerebrale Virusinjektion auch für meine Affenexperimente zu benutzen.

Die Technik einer intrazerebralen Infektion beim Affen gestaltet sich außerordentlich einfach. Der Kopf des mit einem Handtuch umwickelten und dadurch unbeweglich gewordenen Affen wird von einem Gehilfen festgehalten, dann eine etwa dreimarkstückgroße Rasur der Kopfhare gemacht und an einer von beiden Seiten des Schädels (am besten in der Gegend der Zentralwindungen) die Operation vorgenommen, zu der es nach meiner Erfahrung nicht einmal einer Narkose bedarf, wenn man einige technische Erfahrungen schon besitzt. Mit einem sehr scharfen Messer macht man einen ganz kleinen, höchstens 3 mm langen Schnitt durch Kopfhaut und Schwarte bis auf den Schädel, führt dann in die Schnittwunde einen kleinen Handbohrer ein und durchbohrt in wenigen Sekunden das Schädeldach, wobei man nach einiger Übung es sehr rasch verlernt, mit der Bohrspitze tiefer in die Schädelhöhle einzudringen. Sodann führt man die mit der virushaltigen Flüssigkeit gefüllte und mit einer feinen, aber scharfen Kanüle versehene Spritze an dem Bohrer entlang in die Tiefe bis zur äußeren Öffnung des Schädelbohrloches, zieht vorsichtig den Bohrer zurück und findet nun leicht mit der Kanülenspitze das Bohrloch, durch das man etwa 1 ½ cm weit die Hohlzahnspitze einführt und dann die Virus-Emulsion in höchstens 0,5—0,6 ccm Flüssigkeitsmenge langsam injiziert. Man zieht hierauf rasch zurück, bedeckt mit einem sterilen Tupfer unter starker Kompression eine Weile die Wunde und verschließt sie mit Kollodium. Selbstverständlich muß die ganze Operation mit sorgfältig sterilisierten Instrumenten vorgenommen werden.

Mit Hilfe dieser intrazerebralen Infektionsmethode gelang es mir, mit dem ersten Sektionsmaterial, das mir übergeben wurde, prompt beim Affen ein in seinem klinischen und pathologisch-histologischen Verhalten der Erkrankung des Menschen völlig gleiches Krankheitsbild zu erzeugen und von dem ersten erkrankten Affen aus mit der gleichen Methode durch Übertragung von Rückenmarkssubstanz einen weiteren Affen zu infizieren. Durch diese Verimpfbarkeit von Affe zu Affe war endgültig bewiesen, daß die Veränderungen im Gehirn und Rückenmark durch ein belebtes Virus, nicht etwa durch ein unbelebtes Gift, erzeugt werden. Angesichts der von uns und anderen weiter nachgewiesenen Unmöglichkeit, das Virus der Kinderlähmung auf künstlichen Nährböden fortzupflanzen, war die Tatsache der nachgewiesenen Züchtungsmöglichkeit *in vivo* von hervorragender Bedeutung. Denn um die so sehr erwünschte experimentelle Erforschung des Pm. - Virus und der Pm. - Krankheit zu ermöglichen, war der Nachweis einer Züchtungsmöglichkeit des Erregers von Tier zu Tier eine unerläßliche Voraussetzung.

Über meine Versuche berichtete ich Ende November 1909 im Ärztlichen Verein zu Marburg und kurz darauf ausführlicher in der

Münchener med. Wochenschrift. Ich glaubte damals als erster die Verimpfbarkeit des Pm.-Virus von Tier zu Tier nachgewiesen zu haben. Gleichzeitig aber, und zum Teil schon vor mir, waren Mitteilungen von anderer Seite — und zwar ebenfalls alle im November 1909 — erfolgt, die das gleiche erwiesen, und zwar durch Flexner und Lewis am 13. XI. 1909, durch Leiner und v. Wiesner am 18. XI. 1909 und endlich durch Landsteiner und Levaditi am 27. XI. 1909.

a) Herkunft der zu meinen Infektionsversuchen benutzten Stämme des Poliomyelitisvirus.

Gewinnung des Poliomyelitisvirus. Das Ausgangsmaterial der von mir erfolgreich übertragenen Pm.-Virusstämme bildete Gehirn und Rückenmark an Poliomyelitis verendeter Patienten, stammend aus der in Hessen-Nassau im Herbst 1909 beobachteten Epidemie. Um jeden Zweifel auszuschalten, daß es sich in der Tat um echte Poliomyelitisfälle gehandelt hat, gebe ich Krankengeschichten und Sektionsprotokolle der betreffenden Fälle im nachfolgenden in extenso wieder. Die Krankengeschichten stammen von Herrn Professor Dr. Müller, die Sektionsprotokolle von Herrn Professor Dr. Beneke, die mir beide freundlichst erlaubt haben, die (übrigens schon in einer Monographie von Professor Müller zusammengestellten) Protokolle hier wiederzugeben.

I. Julie M., 6 Jahre, aus Frankfurt. Schriftlicher Bericht von Herrn Dr. Veupel in Frankfurt.

Das Kind besuchte bis zu seiner Erkrankung die Kinderschule, sonst keine Anhaltspunkte für Infektion.

Es erkrankte am 3. November plötzlich mit sehr hohem Fieber (39,6), Mattigkeit, Appetitlosigkeit, belegte Zunge, Erbrechen und Verstopfung. Außerdem hatte es Halsschmerzen; war anfangs sehr unruhig und später ziemlich schläfrig; es wurden starke Schweißbeobachtet, aber keine besondere Überempfindlichkeit. Das Kind klagte nur über Schmerzen im Nacken und am Halse und verlangte, daß man ihm beim Aufrichten den Kopf stützte. Keine Blasenstörungen beobachtet.

Der Befund ergab am 3. Krankheitstage: Kind kann nicht schreien (Angaben über bulbäre Störungen fehlen), Arme intakt, starker Meteorismus, schlaffe Lähmung beider Beine, Erlöschen der Sehnenreflexe. Kurz vor dem Tode Rollen der Augen und absolute Unfähigkeit zu sprechen und zu schreien. Am Abend Exitus.

Sektion am 6. November 1909:

Normal gebaut. Starre vorhanden. Mäßige Cyanose. Reichliche Blut-senkung; Fettgewebe kräftig entwickelt, Muskulatur überall trocken, Oberschenkelmuskeln weich, etwas schlaff; von heller, grauroter Farbe. Wadenmuskeln trocken, dunkelrotgrau, steif.

Thorax: Herzbeutel wenige Tropfen Flüssigkeit. Herz von guter Resistenz, hellgraurot, ohne merkliche Degeneration. Lunge blutreich, trocken, keine Herderkrankung.

Trachea in ganzer Ausdehnung stark rot, frei von Belag; starke Bronchitis (mit Schleimansammlung in den größeren Stämmen).

Larynx frei.

Tonsillen beiderseits gleichmäßig vergrößert (etwas um das Doppelte), prall, hellgrau, in der Nähe etwas grauer, schwacheitriger Schleim.

Ösophagus o. B. Thyreoidea desgleichen.

Abdomen: Milz wenig vergrößert, weich, brüchig, dunkelgraurot, reichliche Follikel.

Nieren und Nebennieren o. B., erstere leicht gerötet, nicht quellend.

Genitalien o. B.

Leber groß, weich, trüb, rotgrau, mehrere ischäm. subkaps. Herde.

Im Magen reichlich Speisebrei, Schleim. Schleimhaut etwas trüb, weich, gerötet.

Darm von normaler Farbe und Inhalt; Follikel im Dünndarm und Dickdarm mäßig vergrößert. Plaques treten hervor, deutlich vergrößert.

Im Düralsack der Med. spin. reichlich schwach trübe, farblose Flüssigkeit (mit steriler Nadel durch Lumbalpunktion entnommen).

In den Hirnventrikeln wenige Tropfen Flüssigkeit.

Gehirn und Rückenmark feucht, weich, alle grauen Abschnitte etwas rötlich. Venenfüllung überall reichlich. Kein Piaödem, keine Blutungen, kein extradurales Ödem, keine Herderkrankung der grauen Substanz des Rückenmarkes.

Mikroskopischer Befund:

1. Dorsalmark. Mäßiges Infiltrat der Pia, pralle Füllung der Gefäße. Starkes Infiltrat im Sulcus anterior. Sehr hochgradige Infiltration der Vorderhörner, in etwas geringerem Grade auch der Hinterhörner. Ganglienzellen sind nur noch in den Clarkeschen Säulen zu erkennen. In der weißen Substanz aller Abschnitte Infiltrate der Gefäßscheiden; ähnliche Verhältnisse am Halsmark. Die Schärfe der Abgrenzung des Zellinfiltrates zwischen grauer und weißer Substanz vielfach auffällig.

2. Medulla oblongata: Pia wenig infiltriert, die stärkeren Gefäßstämme im Mark überall sehr stark infiltriert, ziemlich reichliche und ausgedehnte Infiltrate in anscheinend beliebiger Verteilung, hier und da deutlich in der Umgebung Ganglienzellen. Oliven fast vollkommen frei. Sehr hochgradige Erweiterung des periadventitiellen Lymphraumes der Gefäße.

3. a) Gehirn: In der Gegend der großen Ganglien leichte Gefäßinfiltration, hier und da (namentlich subependymär) ziemlich ausgebreitete typische Infiltrate bis zur abszeßähnlichen Bildung ohne Beziehung zu den Ganglienzellen.

b) Großhirnrinde: Pia fast völlig frei, leichtes Ödem der Gefäßscheiden, keine Infiltrate.

Pathol.-anat. Diagnose: Poliomyelitis spin. cerebral.; Tonsillitis; Rhinitis post.; Tumor lien.; Hypertroph. follicul. intest.

Durch Herrn Professor Beneke erhielt ich von diesem Fall Stücke des Gehirns (Ponsgegend) und Lendenmark. von denen ich ein je erbsengroßes Stück in 8 ccm des Liquor cerebrospinalis des gleichen Falles zu einer möglichst gleichen Emulsion verrieb. Mit dieser Emulsion wurde ein 1970 g schwerer Affe (Mangabe-Affe Nr. 1) intrazerebral geimpft. Der Affe verendete am 8. Tage unter Lähmungen (genauere

Krankengeschichte siehe S. 65). Eine Emulsion des Rückenmarks von Affe 1 wurde auf einen neuen Mangaben (Nr. 2) wiederum intrazerebral verimpft. Der Affe erkrankte 10 Tage später und verstarb am 11. Tage.

Das auf diesem Wege gewonnene Pm.-Virus ist im folgenden bezeichnet als Pm. - Virus Nr. 6.

II. Karl Schn., $2\frac{3}{4}$ Jahre alt, aus Marburg.

Keine Nervenkrankheiten in der Familie. Eltern und übrige Kinder vor und während der Erkrankung des Patienten gesund. Das Kind selbst war bis auf Klumpfuß, der vor einiger Zeit operiert wurde, und Furunkulose, die nach dem Impfen eintrat, niemals krank. Es besuchte eine Kinderschule, wo es mit Kindern aus dem infizierten Vororte Weidenhausen zusammenkam. Vor einigen Wochen traf die Mutter des Knaben eine Frau mit ihrem Kinde, das vor einigen Monaten Kinderlähmung hatte. Der Vater des Pat. ist Schuhmacher und hat einen offenen Laden, gibt aber an, daß er nicht für Familien, wo Kinderlähmung herrscht, in letzter Zeit gearbeitet hat, und daß er niemals Besuch aus infizierten Gegenden hatte oder selbst dorthin gereist ist.

Das Kinde erkrankte am 22. November (vor 2 Tagen) mit hohem Fieber und Schüttelfrost; lebhaftes Phantasieren, große Unruhe. Kein Schlaf, zuweilen Zuckungen und Hochfahren im Bett.

Nach Angabe der Mutter bestanden starke Schweiße. Das Kind jammerte laut beim Anfassen, „es konnte sich nicht rühren“, weinte besonders, wenn es auf den Topf gesetzt wurde. Das Kind ließ auch seit gestern auffallend wenig Urin, es konnte nicht mehr allein stehen und gehen, fiel beim Herausnehmen und Hinstellen um, war überhaupt ganz „schlapp wie ein Lumpen“.

Untersuchung am 24. November: Große Blässe, apathisches Wesen, Augen- und sonstige Hirnnervenstörungen fehlen.

Leichte Bronchitis, beschleunigte Herzaktion.

Der Leib ist auffallend weich. Das Kind kann nicht allein sitzen. Bauchdeckenreflexe schwach auslösbar.

Armbewegungen frei, lebhaftes feinschlägiges Zittern in den Händen, auch in der Ruhe. Kind kann weder stehen noch gehen, knickt ein, fällt hin. Rechts angeborener operierter Klumpfuß. Sehnenreflexe sind jedoch noch beiderseits auslösbar, Fußsohlenreflexe vorhanden.

Bei jeder Berührung und Bewegung der Beine Schmerzäußerung. — Leukopenie.

Am 25. November: hohes Fieber (39,5); große Unruhe und allgemeine Hinfälligkeit.

Sehr blaß. Apathie. Nasenflügelatmen; kein Herpes; keine Membranen im Rachen; keine besonderen Drüsenschwellungen am Halse.

Links hinten unten tympanitisch gedämpfter Lungenschall; daselbst Bronchialatmen bei erhaltenem Stimmfremitus; starke allgemeine Bronchitis mit sehr dyspnoischer Atmung; dabei jedoch nur Nasenflügelatmen und Luftschnappen, aber keine erkennbare Interkostal-atmung; anscheinend nur Zwerchfellatmung. — Leib weich, mäßig meteoristisch, fehlende Bauchdeckenreflexe.

Alle Extremitäten hypotonisch, jedoch keine grobe lokale Lähmung; Sehnenreflexe überall schwach.

Lumbalpunktion: Reichlich klarer, steriler Liquor mit spärlichen Lymphozyten im Zentrifugat.

Gegen Abend bei freiem Bewußtsein (konnte nicht mehr schreien) Exitus.

Autopsie am 29. November:

2¾ Jahr altes kräftiges großes Kind, blaß. Mäßige Klumpfußstellung, leichte Rachitis, weiche Muskeln.

Sektion der Brusthöhle von hinten her: Herz kräftig, nicht merklich degeneriert. Linke Lunge im Oberlappen normal, etwas gebläht; im Unterlappen vollkommen graurot, pneumonisch infiltriert. Bronchien enthalten etwas eitrigen Schleim; rechte Lunge normal (durch Abtasten konstatiert).

Milz normal groß, etwas feucht; Nieren normal gefärbt und gezeichnet. Mikroskopisch o. B. Das Blut der linken Lungenvenen enthält neben Diplococc. lanceol. ziemlich reichliche, durch Löffler nicht färbbare, spirochätenartige Gebilde, einige streptokokkenähnlich gekörnt, von leichter krümmender Beweglichkeit, ferner einige ovale graue Gebilde mit ungemein lebhaftem Körnertanzen, alle vollkommen erhalten. Leukozyten sind frei von Körnertanzen; nur die ganz gleich großen Bildungen zeigen dasselbe; sie enthalten im Gegensatz zu den Leukozyten keine Fettkörner. Blutkörperchen normal; im Bronchusinhalt reichlich und ausschließlich Diplokokkus Fränkel. Milzblut und Herzblut frei von jenen spirochätenartigen und ovalen Gebilden, ebenso das Rückenmark.

Das Lungengewebe zeigt, auch wo es nicht entzündet ist, vielfach auffallend reichlich gelapptkernige Leukozyten in den Kapillaren. In den Entzündungsgebieten sind die stark dilatierten Blutgefäße dagegen geradezu leukozytenarm. Das Blut enthält in den größeren Lungenvenen und Arterien weit mehr Lymphozyten, nur ganz vereinzelte Leukozyten. Das pneumonische Infiltrat ist dagegen leukozytenreich, im ganzen mehr serös als eitrig.

Herz: Muskulatur ohne Besonderheiten, keine Infiltrate.

Milz: Follikel auffallend stark vergrößert. Infiltration; breite Keimzentra mit auffallend stark verzerrten und zerfallenen Kernen. Die Peripherie der Follikel ist ziemlich frei von Zerfallserscheinungen. Manche Follikel enthalten aber fast nur große zerfallende Keimzentra und besitzen fast gar keine peripheren Höfe. Pulpagewebe hyperämisch, im allgemeinen etwas zusammengefallen, zellarm,

Nieren: Nur geringe Reizerscheinungen an den Tubuli contorti, sonst nichts Auffälliges.

Im Duralraum wenig Flüssigkeit. Rückenmark ziemlich prall, weiße Substanz normal, graue deutlich überall gerötet (zur Hälfte an Professor Römer).

Brustmark: Das Infiltrat der Pia ist gering, in der Scheide der Gefäße des vorderen Spaltes stärker, am stärksten in den Gefäßstämmen der grauen Substanz der Vorderhörner und in den vorderen Abschnitten der Seitenstränge. Der Zentralkanal ist normal. Beide Vorderhörner sind diffus infiltriert, schmal und zeigen nur noch ganz geringe Trümmer von Ganglienzellen. In der Nähe deutliches Ödem. Die Clarkeschen Säulen sind völlig frei, ihre Ganglienzellen normal. In der weißen Rückenmarkssubstanz Herderkrankung; Ganglienzellen sind

meist gar nicht mehr zu finden in den Vorderhörnern. Diejenigen, welche noch vorhanden sind, zeigen bisweilen normales Aussehen.

Pathol.-anat. Diagnose: Poliomyelitis acuta, Pneum. lob. inf. pulm. sin.; Bronchitis purulenta.

Aus dem Lendenmark des Patienten wurde eine 5 proz. Emulsion in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und noch am Tage der Autopsie in der Menge von 0,3 ccm auf einen Affen (*Macacus rhesus*) intrazerebral verimpft (Nr. 4). Der Affe blieb danach gesund, höchstens schien es uns, als ob er am 2. und 3. Dezember die rechte vordere Extremität beim Gehen und Greifen etwas mehr schonte. Die Schwäche ging allmählich zurück. Möglicherweise hat also hier eine abortive Form von Poliomyelitis vorgelegen, wie sie beim Menschen so häufig ist.

Es ist also nicht eindeutig gelungen, das Virus von diesem klinisch wie histologisch ganz unzweifelhaften Fall auf den Affen zu übertragen. Ob es nicht bei Verwendung von mehreren Affen geglückt wäre, auch dieses Virus zum Haften zu bringen und den Stamm weiter zu züchten, muß dahingestellt bleiben. Jedenfalls hat es sich bei dem Affen Nr. 4 nicht um ein ungeeignetes Tier gehandelt, da er später bei einer Nachimpfung mit einem anderen Virus prompt an Lähmungen verendete. Es muß auch noch besonders darauf hingewiesen werden, daß gerade das verimpfte Lendenmark histologisch nicht untersucht wurde, sondern nur das Brustmark.

III. Karl D., $2\frac{3}{4}$ Jahre, aus Arfurt (Oberlahnkreis). Bericht von Herrn Dr. Hartmann, Villmar a. d. Lahn.

Über die Infektionsmöglichkeit ist nichts festzustellen. Keine Erkrankung der Familie oder Nachbarschaft, auch kein Tiersterben. Die Familie hat in den letzten Wochen ihren Wohnort nicht verlassen, noch Besuch von auswärts gehabt. Der nächste Ort, wo 2 Poliomyelitisfälle sind, liegt 2 km entfernt.

Das Kind erkrankte am 29. November mit Fieber, Müdigkeit, einmaligem Erbrechen. Außerdem Husten und ziemliche Unruhe; Schweiß und Hyperästhesie wurden nicht beobachtet. Am 4. Krankheitstage Lähmung der Nackenmuskulatur und des linken Oberarms; bulbäre und Hirnnervenstörungen fehlen. Am nächsten Tage waren auch der rechte Arm und das rechte Bein gelähmt. Die Muskulatur der Beine sehr schlaff. Sehnenreflexe beiderseits erloschen. Am 2. Dezember (am 6. Krankheitstage) Exitus.

Autopsie am 4. Dezember 1909.

$2\frac{3}{4}$ Jahre altes, sehr kräftiges Kind, leichte Cyanose. Fettgewebe sehr stark entwickelt, Muskulatur weich, etwas blaß, leicht trüb.

Herz normal, kräftig, ohne Degeneration, Lunge o. B.

Milz auffallend groß, prall, tief schwarzrot, ziemlich fest und trocken.

Nieren und Leber trüb, blutreich, sonst o. B.

Darm zeigt keine auffällige Follikelanschwellung. Magenschleimhaut glatt, mäßig dick, stark gerötet, mit dickem, eitrigem Schleim bedeckt.

Halsorgane normal.

Tonsillen und Halslymphdrüsen klein, blaß.

Pankreas o. B.

Im periduralen Fettgewebe des Wirbelkanals nichts Besonderes. Rückenmark weich, uneröffnet zur Verimpfung. Querschnitte zeigen deutliche rötliche Verfärbung der grauen Substanz sowie starkes Einsinken und Erweichung derselben. Weiße Substanz quellend, feucht.

Dura gespannt, Pia nicht ödematös, stark gerötet, allgemein ausgeprägte diffuse Rosafärbung des Gehirns.

Mikroskopischer Befund:

1. Brustmark: Pia nicht infiltriert. An den Gefäßen des Sulcus anterior wenig Infiltrat, etwas stärker im Gebiete der Vorderhörner und der anstoßenden weißen Substanz. Zentralkanal stellenweise von Rundzellen infiltriert, Vorderhörner klein (Ganglienzellen fehlen fast ganz); in ihnen diffuses oder herdförmiges Infiltrat von meist einkernigen oder gelapptkernigen Zellen. Clarkeschen Säulen frei, keine sonstigen Infiltrate.

2. Halsmark: Ausgedehntes starkes Infiltrat der Vorderhörner, dazwischen zum Teil noch erhaltene Ganglienzellen. Mäßige Hyperämie, leichtes Ödem, starke Gefäßscheideninfiltration. In den übrigen Rückenmarksabschnitten nur vereinzelte, mehr diffuse Zellinfiltrate.

3. Medulla oblongata: Ependym etwas ödematös abgehoben, sehr starke Gefäßscheideninfiltrate in den subependymären Gebieten und an den größeren Stämmen. In diesen Abschnitten auch meist diffuse, mäßig starke Zellinfiltrate ohne Beziehung zu bestimmten Kernen. Die Oliven und Ventralabschnitte sind frei oder zeigen nur vereinzelte Wanderzellen.

4. Pons: Geringe Infiltrate in den großen Brustgefäßen, vereinzelte kleine Herde und einzelne Wanderzellen, ebenso in den Kleinhirnschenkeln. Die Kleinhirnwindungen o. B. Die großen Ganglienzellhaufen der Brücke erscheinen fast ganz frei, auffällig bevorzugt von der Erkrankung erweisen sich wiederum die Umgebungen des Aquaeductus und namentlich die stärkeren Gefäßscheiden in diesem Bezirk. Ventralabschnitte normal.

5. Thalamusgegend: Streckenweise sehr starke Infiltrate um die Gefäße. Zufällig im Bezirke der Herde gelegene Ganglienzellen werden vernichtet; andere Gebiete von Ganglienzellen erscheinen normal.

6. Großhirnrinde: Pia enthält nur vereinzelte Zellen, starke Erweiterung der perivaskulären Lymphräume der grauen Rinde, keine sicheren Zellinfiltrate.

7. Hippocampus: Relativ reichliche, zum Teil starke Gefäßinfiltrate und herdförmige diffuse Infiltration im Gewebe.

Pathol.-anat. Diagnose: Poliomyelitis acuta, Milztumor; Gastritis acuta; Degen. renum et hepatis.

Aus einem mir übergebenen Lendenmarksteil wurde eine 5 proz. Emulsion hergestellt und in folgender Weise verimpft:

Affe Nr. 8 (*Cercopithecus ruber*) erhielt 0,4 ccm intrazerebral. Gesund bis zum 15. XII. 1909, am 16. XII. Schwäche der Hinterbeine, Zittern des Kopfes, sehr unlustig. Am 17. XII. Allgemeinbefinden besser;

Parese der hinteren Extremitäten deutlicher. Vom 18. XII. 1909 ab Parese schwächer, am 21. XII. nicht mehr bemerkbar. Abortive Poliomyelitis?

Affe Nr. 9 (*Cercopithecus fuliginosus*) erhielt 1 ccm der gleichen Emulsion subkutan und blieb danach dauernd gesund (Beobachtung bis zum 15. II. 1910).

Affe Nr. 10 (*Cercopithecus fuliginosus*) erhielt 0,2 ccm der gleichen Emulsion direkt in den linken Nervus ischiadicus injiziert und blieb danach ebenfalls völlig gesund (Beobachtung bis zum 15. I. 1910).

Affe Nr. 6 (*Macacus rhesus*) erhielt 0,8 ccm einer 2,5 proz. und durch Berkefeld - Filter filtrierten Rückenmarks - Emulsion intrazerebral. Er blieb danach ebenfalls völlig gesund (Beobachtung bis zum 5. I. 1910).

Es ist also nicht gelungen, das Virus des Falles III mit eindeutigem Infektionserfolg auf Affen zu übertragen.

IV. Wilhelm P. aus Weifenbach bei Biedenkopf; $\frac{3}{4}$ Jahre. Aufnahme in die med. Klinik (Baracke) am 6. Dezember 1909.

Bisher einziger Fall von Kinderlähmung in dem betreffenden Ort. Eltern und 3 Geschwister vor und während der Erkrankung des Pat. gesund. Am 27. November hatte das Kind einen Karbunkel am Halse, der ohne ärztliche Behandlung zurückging. Das Kind wird von der Mutter gestillt und war sonst immer gesund. Der Vater ist Telegraphenarbeiter und kommt viel in der Gegend herum; sonstige Infektionsmöglichkeiten nicht nachweisbar.

Das Kind erkrankte am 2. Dezember (vor 4 Tagen) mit hohem Fieber, Erbrechen, schlechtem Appetit, großer Schläfrigkeit am Tage und Unruhe in der Nacht. Nach Angabe der Eltern war das Kind „verschleimt“ und hatte einmal Durchfall. In der nächsten Nacht traten Krämpfe auf, wobei die Augen verdreht und der Mund nach der rechten Seite verzogen wurde. Keine Nackensteifigkeit. Überempfindlichkeit, insofern als das Kind sich beim Anfassen abwandte und krümmte; es konnte aber nicht mehr schreien. Starkes Schwitzen, namentlich am Kopf; läßt Urin unter sich.

Untersuchung am 5. Dezember: Augen o. B. Verzieht den Mund nach rechts. Schlucken nur mühsam; Bronchitis. Sonstige Organe o. B.

Abdomen weich, Bauchdeckenreflexe fehlen, Kremasterreflexe nicht auslösbar.

Hypotonie sämtlicher Extremitäten, Lähmung beider Arme und Beine. Sehnenreflexe überall erloschen.

Die Lumbalpunktion ergibt 12 ccm klarer, steriler Flüssigkeit; Drucksteigerung. Im Zentrifugat vereinzelte Lymphozyten.

Am Tage nach der Untersuchung keine Besserung des Zustandes: „kolossale Verschleimung“. Große Atemnot; während der Nacht Erstickungsanfälle, so daß künstliche Atmung gemacht werden mußte.

Am nächsten Tage (8. Dezember) der Puls leidlich, ausschließlich Zwerchfellatmung. Nach einer zweiten Lumbalpunktion bessert sich die

Herzaktion. Gegen Abend zunehmender Verfall. Die Atmung setzt vorübergehend aus, Exitus an Atemlähmung.

Autopsie am 7. Dezember 1909:

Kräftiges, normal gebautes Kind, starke Hypostase. Ausgeprägte, ziemlich kräftige Leichenstarre; am Rücken und in der Lendengegend Punktionsnarben. Muskulatur des Rückens trocken und weich (extradurales Bindegewebe ziemlich stark ödematös).

Situs der Bauchorgane normal.

Milz klein, etwas welk, blutreich. Thymus kräftig entwickelt, im Herzbeutel klare Flüssigkeit; Herz mit Coagulis prall gefüllt. Resistenz des Herzens kräftig, Farbe dunkelgraurot. Degeneration nicht nachweisbar. Linke Lunge stark hyperämisch, namentlich im Unterlappen, weich, überall lufthaltig. Bronchien enthalten etwas Schleim; Schleimhaut blaß.

Rechte Lunge fast total atelektatisch. Zugehörige Bronchien ohne auffällige Schleimfüllung; ihre Schleimhaut blaß.

Parotis vollständig normal.

Halslymphdrüsen normal.

Tonsillen klein, ohne eine Andeutung von Entzündung, ebenso Zungen-Grund und Rachen.

Larynx und Trachea normal.

Thyreoidea normal.

Erst die obersten Abschnitte des Pharynx etwas geschwollen, Nasenschleimhaut kaum merklich gerötet, aber mit Eiter bedeckt. Schwellung der unteren Muschel ziemlich stark, nach oben hin eitrig-schleimiger Katarrh noch etwas zunehmend. Oberster Abschnitt der Nasenhöhle, namentlich am Septum, zeigt nur sehr wenig Schleimhautrötung.

Der Darm ist mäßig stark gebläht, in den tieferen Abschnitten eine postmortale Invagination.

Aus dem Magen entleert sich reichlich leicht schwarz gefärbter Schleim; ganz vereinzelte Stigmata; kein eitriges Belag; die Schleimhaut ist leicht getrübt. Duodenalschleimhaut stark verdickt, anscheinend durch Schwellung der Brunnerschen Drüsen; im oberen Teil des Jejunums leichte fleckige Rötung, mit trockenem Chylus gefüllt. Schleimhaut nicht geschwollen, die Peyerschen Haufen des Ileums, ebenso die Solitär-follikel zeigen jedoch eine leichte Schwellung, am stärksten unmittelbar oberhalb der Klappe. In diesem Gebiet sind auch die zugehörigen Mesenterialdrüsen deutlich verdickt. Der Dickdarm zeigt ausgeprägte Schwellung der Follikel und diffuse Rötung der Schleimhaut.

Darm: stark entwickelte Follikel. Keimfollikel auffallend groß, mit sehr reichlichen gelappten und verzerrten Kernen durchsetzt, welche in den Lymphozytenräumen der Follikel fehlen. Die größeren Lymphgefäße stellenweise mit Lymphozyten prall ausgefüllt.

Processus vermiformis: ähnliche Verhältnisse wie im Ileum; sehr starke Follikel, hochgradige Ausfüllung aller Lymphbahnen mit Zellen, Keimzentra reich an Wanderzellen.

Die Nebennieren sind schmal und blaß, die Nieren blutreich, tiefrotgrau, prall, ohne deutliche Degeneration.

Leber klein, die Schnittfläche etwas trüb und trocken. Mikroskopisch Geringe Zellenanhäufung im interstitiellen Gewebe; anscheinend leichte Vermehrung der Wanderzellen, welche auch hier wieder die auffällige Neigung zur Bildung langgestreckter Kernformen aufweisen. Keine Herderkrankungen.

Lymphdrüsen (mikroskopisch): Starke Entwicklung der Keimzentra mit ungemein hochgradig verzerrten und zerfallenen Wanderzellkernen. Starke Ausfüllung der Lymphbahnen mit Leukozyten.

Thymusdrüse (mikroskopisch): Ungemein hyperämisch, im Bau nichts Auffallendes.

Milz (mikroskopisch): Follikel mit großen Keimzentren, deren Kerne hochgradig verzerrt erscheinen. Bisweilen besteht der Follikel fast nur aus Keimzentren. Relativ zellarme Pulpa. Manche Wanderzellen zeigen gestreckte Kerne.

Hoden (mikroskopisch): Normale Struktur ohne irgendwelche Zellinfiltrate, Ebenso der Nebenhoden. In den Blutgefäßen dieser Abschnitte nichts Besonderes.

Knochenmark (vom Wirbel, mikroskopisch): Sehr dicht, zellreich. Hypertrophie. Mäßig zahlreiche Leukozyten, wenig Riesenzellen.

Das Rückenmark in seinen mittleren Teilen zu bakteriologischen Zwecken uneröffnet entnommen. Die übrigen Teile des Rückenmarks zeigen eine ausgeprägte Rötung und Erweichung der grauen Substanz, während die weiße Substanz relativ von guter Resistenz ist. Erhebliche Blutungen in beiden Subduralräumen in Form flacher, weicher, ausgebreiteter Coagula. Im Gebiet der rechten vorderen Pia-venen Pia stark hyperämisch. Ventrikel erscheinen leer.

Extradurales Bindegewebe ziemlich stark ödematös. Hirnsubstanz von guter Resistenz, feucht. Großhirnrinde etwas rosig, ebenso in Marksubstanz und großen Ganglien überall starke venöse Hyperämie; nirgends Pia ödematös. Basis des Gehirns, besonders der Medulla, auffallend stark gerötet. Querschnitt durch Pons und kleine Hirnschenkel: mäßige Hyperämie. Resistenz der Medulla oblongata annähernd normal. Färbung der grauen Substanz nicht merklich verändert.

Großhirn. Gegend des Gyrus uncinatus: in Rinde und Mark überall isolierte vielgestaltige Wanderzellen. Die Pia-gefäße stellenweise mit auffallend reichlichen, fast thrombosenartigen Leukozytenanhäufungen gefüllt. Keine Herderkrankungen.

Konvexität: Mäßige Piazellinfiltrate. Leichtes Ödem der perivaskulären Lymphräume, überall vereinzelte verzerrte Wanderzellkerne. Keine abgegrenzten Herde oder stärkere Infiltrate.

Pes hippocampi: Überall einzelne Wanderzellen und kleinere Zellinfiltrate, namentlich subependymär. Die Blutgefäße hyperämisch, diffus, reichliche Leukozyten, teils von Leukozytenthromben gefüllt, ebenso einige der Venen des Plexus chorioideus, welche im übrigen normal sind.

Mikroskopische Untersuchung von Rückenmark und Hirnstamm:

Lendenmark: Sehr hochgradige Infiltration der Gefäßscheiden. Im Sulcus anterior ziemlich starke Pia-infiltration. Zentralkanal normal. Sehr starke diffuse Infiltration durch vielgestaltige Wanderzellen, ferner Ödem und hochgradige Gefäßscheideninfiltrate in den Vorderhörnern (beiderseits gleich stark.) Ganglienzellen nur noch in wenigen Resten erhalten. Die vorhandenen meist ohne besondere Veränderungen. In den übrigen Rückenmarksabschnitten nur sehr geringfügige Gefäßscheideninfiltrate. Nervenstämmе normal.

Brustmark: Infiltrat geringer, im übrigen in der Verteilung annähernd gleich. Die Ganglienzellen der Vorderhörner erscheinen mehrfach atrophisch, aber frei von Leukozyten.

Halsmark: Ähnlich wie das Lendenmark; sehr hochgradige Hyperämie, Ödem und Zelldurchwucherung der Vorderhörner. Die Wanderzellen bieten ganz ungewöhnlich lange, fadenförmige, vielgestaltige Kernformen.

Medulla oblongata: Starke Infiltrate um die Gefäße der subependymären Schichten herum, hier auch ausgedehnte, meist diffuse Infiltrate. Einzelne Wanderzellen überall in der Medulla, auch in den Oliven, immer durch ihre eigentümlich gestreckte Form ausgezeichnet, verhältnismäßig zahlreich.

Pons: In der Pia der Basis mäßig starkes Infiltrat. Die Blutgefäße in den basalen Teilen enthalten stellenweise reichliche Leukozyten. Überall in mäßiger Quantität isolierte Wanderzellen, welche regelmäßig die gestreckten Formen aufweisen. Nach dem Aqueductus hin nehmen die Gefäßinfiltrate und die Wanderzellen an Zahl zu; auch finden sich hier einige kleinere Herdinfiltrate, in deren Gebiet die Ganglienzellen jedoch meist gut erhalten aussehen.

Pathol.-anat. Diagnose: Poliomyelitis acuta; Lungenatelektase, follikulärer Darmkatarrh.

Aus ungefähr gleichen Teilen des Rückenmarks, und zwar des Lendenmarks und des Brustmarks, sowie des Gehirns aus der Gegend der großen Ganglien wurde eine 5 proz. Emulsion hergestellt und in folgender Weise verimpft:

Affe a (*Cercopithecus fuliginosus*) und Affe b (*Cercopithecus fuliginosus*) erhielten am 7. XII. 1909 0,5 ccm intrazerebral. Affe a erkrankte am 14. und starb am 15. XII., Affe b erkrankte am 15. und starb unter typischen Lähmungen am 16. XII. 1909.

Ferner wurde mit 0,5 ccm einer Verdünnung der Stammemulsion (1 : 10) Affe Nr. 11 (*Macacus rhesus*) intrazerebral geimpft. Beginn der Lähmungen am 20. XII. 1909, tot am 11. I. 1910.

Das vom Fall IV gewonnene Virus ist im folgenden mit Virus Nr. 11 bezeichnet und der Ausgangspunkt für zahlreiche Affenpassagen geworden.

V. Heinrich R., 3 Jahre, aus Schweinsberg.

Eltern und Geschwister vor und während der Krankheit des Kindes gesund. Der Knabe selbst hat bis zu seiner Erkrankung die Kinderschule in Schweinsberg besucht; sonst fehlt jeglicher Anhaltspunkt für eine Infektionsmöglichkeit.

Das Kind erkrankte am 11. Dezember mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Erbrechen. In der nächsten Nacht unruhiger Schlaf, häufig Zusammenfahren und Schreien. Der Kopf wurde nach hinten, der Rücken ganz steif gehalten. Es bestanden starke Schmerzen beim Anfassen. Erscheinungen von seiten des Respirations- und Darmtrakts sowie Schweiß fehlen.

Untersuchung am 12. Dezember in der Baracke der Medizinischen Klinik. Auffällige Dermographie am ganzen Körper. Augen und übrige Hirnnerven o. B. Schlucken erschwert, Rachenorgane o. B.

Wirbelsäule und Kopf werden absolut steif gehalten. Abdomen weich.

Vielleicht Lähmung der rechten Schultermuskulatur; linker Arm und beide Beine normal. Sehnen- und Hautreflexe an Beinen auslösbar. Positiver Kernig.

Am Tage nach der Untersuchung noch starke Kopfschmerzen; Steifigkeit im Nacken und Rücken noch ausgesprochener. Gegen Mittag plötzlicher Erstickungsanfall mit Pulslosigkeit und Cyanose. Der Kopf fiel schlaff auf die rechte Seite. Über der rechten Lunge hinten unten Dämpfung. Gegen Abend grobes Trachealrasseln. Lähmung der Atemmuskulatur. Röntgenologisch nur noch linksseitige Zwerchfellatmung. Auf Sauerstoffeinatmung hin Puls etwas besser. Später jedoch wieder Erstickungsanfall. Reflexe an den Beinen und Armen erloschen, Bauchdeckenreflexe vorhanden. Am Abend Exitus an Atemlähmung. Zuvor noch als therapeutischer Versuch Lumbal- und Hirnpunktion.

Autopsie am 14. Dezember:

Sehr großes, kräftiges Kind, ausgeprägtes Fettpolster, kräftige Muskulatur, Haut im ganzen blaß.

Muskulatur kräftig, ohne Degeneration.

Lungen: Pleurae frei. In beiden Lungen bestehen mehrfach ausgedehnte Atelektasen. In den Bronchien ist reichlich schaumiger, gelbbrauner Schleim. Die Schleimhaut kaum gerötet. Halsorgane o. B. Milz mittelgroß, prall, fest, tiefschwarzrot.

Leber klein, weich, schlaff, ziemlich blutreich, etwas trübe. Nebennieren schmal, lang, weich. Nieren blutreich, sonst normal. Der Magen enthält reichlich gelbbraunen dicken Schleim und mehrfach schwarze Blutfädchen. Die Mucosa zeigt mehrere deutliche Stigmata; sie ist etwas gerötet.

Die gesamte Darmmucosa bietet das Bild deutlicher Follikelanschwellung, z. T. mit Rötung. Pankreas o. B. Urogenitaltraktus o. B.

Das Rückenmark wird uneröffnet herausgenommen (zu Impfzwecken). Auf dem Querschnitt erscheint die graue Substanz deutlich rötlich verfärbt. Die weiße Substanz etwas quellend und feucht. Die Dura über dem Gehirn gespannt. Über dem rechten Parietallappen ist an der Konvexität eine erhebliche Blutmenge im Umkreis von etwa Fünfmarkstückgröße. Das Gehirn im ganzen sehr blutreich; die weiße Substanz zeigt einen diffusen leicht rosa Ton. Die Ventrikel sind leer, nicht erweitert. Der Pons deutlich hyperämisch.

Mikroskopisch im verlängerten Mark: Subependymär sind die Gefäße mäßig, aber deutlich von Exsudatzellen umgeben. In den etwas tiefer gelegenen Abschnitten finden sich typische Herde mit z. T. langgestreckten und zerfallenen Zellkernen. Manche derselben sind ziemlich groß. Die zufällig eingeschlossenen Ganglienzellen zeigen Zerfallsstadien, auch Leukozytenanlagerung. Im Gebiet der Olive, wie überhaupt der tiefer gelegenen Abschnitte, keine Herde mehr.

Pons: Die Pia basalis enthält vermehrte Zellen, die Infiltration der Blutgefäße in der Pia tritt nirgends hervor, dagegen zeigt sie sich in manchen Gebieten des Pons, namentlich aber in der Umgebung des Aquaeductus und vordersten Abschnittes des 4. Ventrikels stark. Hier finden sich auch homogene Gefäßausfüllungen sowie mehr oder weniger ausgedehnte Herde. Wanderzellen sind in den nicht herdförmig befallenen Teilen nur ganz vereinzelt.

Kleinhirn: Die Pia zeigt nichts Auffälliges oder nur hier und da ein-

mal ganz geringe Zellinfiltration. Kleinhirnrinde und Mark frei von entzündlichen Erscheinungen.

Ganglien des Großhirnstammes: Hier und da (namentlich subependymär) leichtes Ödem, ferner geringe Gefäßscheideninfiltrate. An einzelnen Stellen Herderkrankungen angedeutet.

Milz: Zeigt sehr kräftige Follikel mit breiten Keimzentren. In diesen finden sich sehr ausgeprägt verzerrte, oft langgezogene, auch zerfallene Kerne, aber keine eigentlichen Nekrosen. Hier und da einmal kleine hyaline Schollen.

Pathol.-anat. Diagnose: Poliomyelitis acuta, Lungenatelektase; Gastritis catarrh. acuta; Stigmata ventric; follikulärer Darmkatarrh.

Aus ungefähr gleichen Teilen des Gehirns aus der Gegend der Zentralganglien, der Medulla und des Rückenmarks (Brustmark) wird eine 20 proz. Emulsion hergestellt und 0,5 ccm intrazerebral und gleichzeitig 3 ccm intraperitoneal den Affen Nr. 13 und Nr. 4 injiziert. Lähmung bei beiden Affen am 26. XII. bzw. 23. XII. und Tod unter typischen Erscheinungen am 5. I. 1910 bzw. 24. XII. 1909. Histologischer Befund bei den Affen ebenfalls typisch.

Das von Fall V gewonnene Virus ist in unseren Protokollen mit Virus Nr. 12 bezeichnet und Ausgangspunkt zahlreicher Tierpassagen geworden.

Empfänglichkeit des Affen für das Poliomyelitisvirus. Insgesamt haben wir also von den 5 untersuchten Fällen 3 Fälle auf den Affen übertragen und mit Erfolg von Affe zu Affe weiterzüchten können, während in 2 Fällen das nicht gelungen ist. Eine genügende Interpretation dieses Mißlingens vermag ich nicht zu geben. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß Teile des Rückenmarks verimpft wurden, in denen die Veränderungen nicht sehr intensiv waren und daher wohl auch nicht sehr viel Virus enthielten. Gleichzeitig lehren die Versuche, daß es sich, wenn ein einzelner Fall von Kinderlähmung vorliegt, empfiehlt, auf eine größere Zahl von Affen Material zu verimpfen, und zwar vor allem intrazerebral bzw. gleichzeitig intrazerebral und intraperitoneal. Verfrüht wäre es aber, wenn man aus den vorstehend erwähnten Versuchen etwa die Schlußfolgerung ziehen wollte, daß es nur in $\frac{3}{5}$ der Fälle gelänge, Affen mit Pm.-Virus erfolgreich zu infizieren. Um hier zahlenmäßig die Häufigkeit des Angehens der Infektion zu bestimmen, sind Versuche in viel größerem Umfange nötig. Ich vermute, daß dann die Zahlen für das Gelingen der Versuche viel günstiger werden, zumal ich durchaus mit der Möglichkeit rechnen muß, daß wir damals, als wir jene Infektionsversuche ausführten und noch im allerersten Beginn unserer Studien standen, die Technik der Infektion noch nicht so beherrschten wie später ¹⁾.

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur. Immerhin berichten neuerdings auch Leiner und v. Wiesner, daß beim Übertragungsversuch von 6

Denn ganz anders lauten die Zahlen, welche die Häufigkeit des Infektionserfolges bei den weiteren Passagen mit dem von vornherein übertragenen Virus Nr. 6, 11 und 12 betreffen. Wenn ich meine sämtlichen Versuche zusammenstelle, in denen nach Art der Anstellung des Versuches auf Infektionserfolg gerechnet wurde (d. h. intrazerebrale Infektion von nicht behandelten Affen mit genügend großer Virusdosis), so komme ich zu folgenden Zahlen: Von 42 insgesamt geimpften Affen erkrankten an typischen Lähmungen und starben zum größten Teil 38 Tiere, unter zweifelhaften und nicht ganz eindeutigen Symptomen erkrankten 2 Tiere und völlig gesund blieben 2 Tiere. Selbst wenn wir also die zweifelhaften den negativen zurechnen, wurde in nur 9,8 % der Versuche ein Fehlschlagen beobachtet; in 90,2 % haftete die Infektion prompt. Erwähnen will ich noch, daß in allen Versuchen mit gleichzeitiger intrazerebraler und intraperitonealer Infektion in 100 % Infektionserfolg erzielt wurde. Es stimmen die von mir erhaltenen Zahlen sehr genau mit denen von Flexner und Lewis überein, die bei 83 intrazerebral geimpften Affen 77 mit starken Lähmungen, 2 mit schwachen Lähmungen und nur 4 nicht erkranken sahen, also positiven Infektionserfolg in 95 % der Fälle erzielten. Landsteiner und Levaditi hatten in 95 %, Leiner und v. Wiesner in 85 % der Fälle positive Ergebnisse. Übrigens erwies sich nach den letztgenannten Autoren die intraneurale Impfung ebenso wirksam wie die intracerebrale.

Von den verschiedenen Affenrassen habe ich ausschließlich *Cercopithecus fuliginosus*, *Cercopithecus ruber*, *Macacus rhesus*, *Macacus cynomolgus* und einmal eine Totameerkatze verwandt. Sämtliche bezeichneten Affenrassen erwiesen sich empfänglich. Flexner und Lewis fanden außerdem noch *Macacus nemestrinus*, *Cercopithecus callitrichus* und *Papio babuin* empfänglich, Landsteiner und Levaditi außerdem den Schimpansen, *Macacus sinicus* und den Mandril. Bei den Affen der neuen Welt konnten Flexner und Lewis dagegen nicht mit derselben Regelmäßigkeit Haften des Virus erzielen. Die Tatsache, daß die phylogenetisch dem Menschen ferner stehenden Affen der neuen Welt anscheinend weniger empfänglich für das Pm.-Virus sind als die der alten Welt, ist nicht ohne Interesse. — Leiner und v. Wiesner fanden junge Affen empfänglicher als alte ausgewachsene Tiere.

verschiedenen Menschen-Originalvirusstämmen nur 3 erfolgreich verimpft werden konnten.

b) Klinisches Bild der experimentellen Affenpoliomyelitis.

Inkubationsstadium. Hinsichtlich des Inkubationsstadiums besitze ich persönliche Erfahrungen nur über die Folgen intrazerebraler bzw. gleichzeitiger intrazerebraler und intraperitonealer Infektionen. Die Dauer des Inkubationsstadiums lag in meinen Versuchen zwischen $3\frac{1}{2}$ und 15 Tagen und betrug durchschnittlich $9\frac{1}{2}$ Tage. Andere Autoren haben im wesentlichen die gleichen Durchschnittszahlen. Das kürzeste von Landsteiner und Levaditi beobachtete Inkubationsstadium betrug 4 Tage, das längste 20 Tage. Flexner und Lewis geben an, daß von 81 mit Erfolg geimpften Affen vor dem 8. Tage 18 gelähmt waren und nach dem 12. Tage 16. Das Gros der Tiere erkrankte also zwischen dem 8—12. Tage. Das längste Inkubationsstadium, das Flexner und Lewis beobachteten, betrug 33 Tage. Leiner und v. Wiesner geben sogar an, in einem Fall ein Inkubationsstadium von 46 Tagen beobachtet zu haben. Es handelt sich in diesem Fall um die Verimpfung einer durch ein Reichel-Filter geschickten Virusemulsion.

Nicht gleichgültig scheint die Frage der Quantität des Virus für die Dauer des Inkubationsstadiums zu sein; denn übereinstimmend geben alle diejenigen Autoren, welche mit filtriertem, d. h. durch bakteriendichte Filter geschicktem Virus erfolgreich Infektionsversuche ausführten, an, daß die betreffenden Affen erst nach längerem Inkubationsstadium erkrankten. Da durch die Filter wohl ein Teil des Virus zurückgehalten wird, liegt hier wahrscheinlich Infektion mit kleinerer Dosis vor, und vermutlich ist hierauf das längere Inkubationsstadium zurückzuführen. Leiner und v. Wiesner beobachteten, daß nach Zentrifugierung einer Rückenmarksemulsion und wiederholter Filtration der überstehenden Flüssigkeit durch Papier- und Wattefilter der mit dem Filtrat geimpfte Affe erst nach 27 Tagen erkrankte, während das Kontrolltier schon am 7. Tage Lähmungen zeigte. Weiterhin scheint es nach den Beobachtungen von Flexner und Lewis zu einem längeren Inkubationsstadium zu kommen, wenn nicht intrazerebral, sondern auf anderem Wege die Infektion bewerkstelligt wird, z. B. subkutan, intraperitoneal usw., oder wenn nicht Gehirn und Rückenmark als Infektionsmaterial genommen werden, sondern Organmaterial mit vermutlich geringerem Virusgehalt. In Übereinstimmung damit steht auch eine Angabe von Leiner und v. Wiesner, die ein Inkubationsstadium von 23 Tagen bei einem mit Virus gefütterten Affen beobachteten. Ich selbst habe in einem Versuch mit willkürlich dosierter Virusedosis bei 2 mit der konzentrierten Emulsion intrazerebral geimpften

Affen dieselben nach 7 Tagen erkranken und nach 8 Tagen sterben sehen, während ein mit der 10 fach kleineren Dosis geimpfter Affe erst nach 12 Tagen erkrankte und 30 Tage nach der Impfung starb, und ein mit der 100fach kleineren Dosis geimpfter Affe endlich frei von Krankheitserscheinungen blieb. Leiner und v. Wiesner machten eine — in gewissem Gegensatz zu diesen Erfahrungen stehende — Beobachtung dahin gehend, daß nur bis zu einer bestimmten Grenze mit Erhöhung der Dosis Abkürzung des Inkubationsstadiums und Auslösung eines schweren Krankheitsprozesses bewirkt wird; oberhalb dieser Grenze hatten sie Verlängerung der Inkubationszeit und schwächere Krankheitserscheinungen. Sie glauben, daß im Zentralnervensystem neben dem Virus eine seine Entwicklung hemmende Substanz vorhanden sei

(ähnlich bekannten Erfahrungen in der experimentellen Hundswutforschung), Landsteiner und Levaditi konnten indes diese entwicklungshemmenden bzw. infektionsfeindlichen Substanzen im Gehirn und Rückenmark der Affen nicht sicher nachweisen.

Prodromalsymptome. Dem eigentlichen Lähmungsstadium gehen manchmal, aber nicht immer, wenig charakteristische Prodromalerscheinungen voraus. Die Affen sehen unlustiger aus, sind müde, klettern weniger gern und weniger oft im Käfig umher und zeigen einen mürrischen, verdrießlichen, manchmal gealterten Gesichtsausdruck und einen matteren, glanzloseren Blick. Manchmal zeigt sich ein eigenartiges Zittern des ganzen Körpers und besonders des Kopfes. Nicht ganz selten beobachtet man auch in diesem Prodromalstadium gastrointestinale Symptome, bestehend in Appetitverlust und häufigen Durchfällen. Gelegentlich beobachtete ich auch Erbrechen. In der Regel

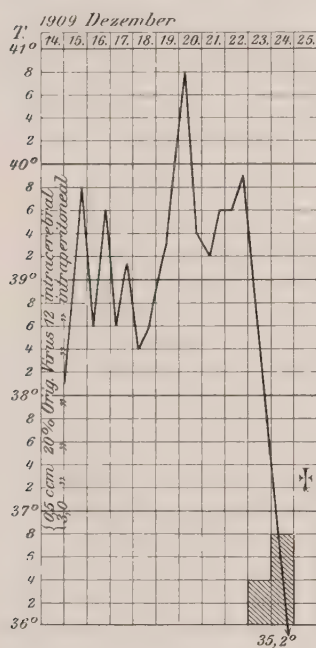


Abb. 6.
Affe Nr. 4.
(Vgl. Seite 59.)

setzen aber nach meinen Erfahrungen diese gastrointestinalen Störungen erst später mit dem Beginn der Lähmungen ein. Irgendwelche charakteristische Änderungen der Temperaturkurve lassen sich nicht ermitteln. Bei der Mehrzahl unserer Affen war es, weil es sich in der Regel um recht wilde Tiere handelte, nicht möglich, eine

einwandfreie Temperaturkurve zu erhalten, da die lebhafteste Jagd nach den Tieren beim Versuch des Einfangens ihre Körpertemperatur gewaltig ansteigen machte. Nur bei drei zahmen Tieren konnten wir eine zuverlässige Temperaturkurve gewinnen. Ich füge die Kurve der betreffenden Affen (Nr. 4, 13 und 14) (Abb. 6—8), die sämtlich an einer typischen, zum Tode führenden Poliomyelitis erkrankten, bei. Beim Affen Nr. 4 begann 2 Tage vor der Erkrankung an Lähmungen eine

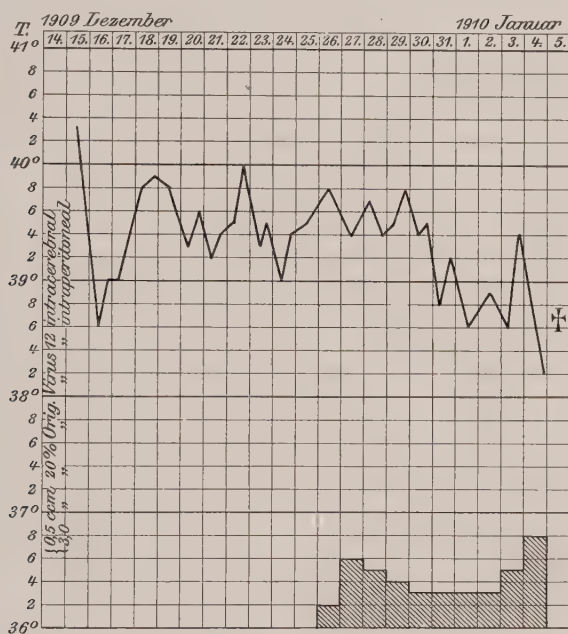


Abb. 7.

Affe Nr. 13.

(Vergl. Seite 59.)

immerhin sehr auffallende Temperaturerhöhung, die auch am ersten Tage der Lähmungen noch bestand, um am 2. Tage, kurz vor dem Tode, zu subnormaler Temperatur überzugehen. Bei den beiden anderen Affen konnte hingegen keine auffällige Beeinflussung der Temperaturkurve durch den Infektionsprozeß erkannt werden. In den Temperaturkurven bedeuten die am Fuß eingezeichneten schraffierten Quadrate je nach ihrer Zahl die Stärke der beobachteten Lähmungserscheinungen. Auch Leiner und v. Wiesner sowie Flexner und Lewis konnten keine Fieberbewegungen im Prodromalstadium nachweisen.

Lähmungsstadium. Das folgende Stadium — das eigentliche Lähmungsstadium — beginnt gar nicht selten ohne alle Prodromalsymptome. Die am Abend vorher noch völlig munter gewesenen Affen sind am anderen Morgen an ein oder mehreren Gliedern schon schwer gelähmt; ja selbst am Tage kann man Affen, die vor einer Stunde

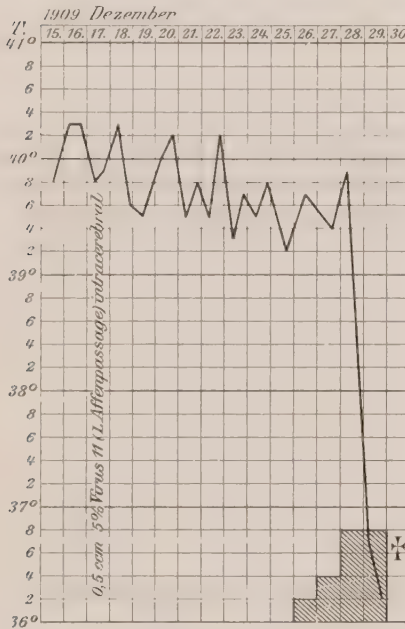


Abb. 8.
Affe Nr. 14.
(Vergl. Seite 66.)

noch ganz munter erschienen, plötzlich schwer gelähmt finden. Die Art des Einsetzens der Lähmungen selbst und ihr Verlauf wechselt von Fall zu Fall außerordentlich. Wir wollen weiter unten einige charakteristische Lähmungstypen an der Hand einzelner Fälle schildern. Sehr auffallend und, wie wir später sehen werden, für die ganze Auffassung der Pathogenese der Erkrankung wichtig ist, daß beiden Affen, trotzdem sie intrazerebral geimpft werden, die Lähmungssymptome in der übergroßen Mehrzahl der Fälle spinal sind, d. h. schlaffe Lähmungen mit nachfolgender Atrophie der Muskulatur darstellen, sowie daß in der Regel auch der Beginn der Lähmungen in schlaffen Paresen der Extremitäten besteht. Ferner finden wir

fast immer zuerst — und während des weiteren Verlaufes meist am intensivsten beteiligt — die unteren Extremitäten erkrankt. Kurz, wir finden denjenigen Erkrankungstypus vorherrschend, der auch beim Menschen den häufigsten Symptomenkomplex ausmacht. Schon hierin zeigt sich die ganz auffallende Analogie des künstlich erzeugten Erkrankungsprozesses beim Affen und der natürlich entstandenen Erkrankung des Menschen trotz der sicherlich verschiedenen Eingangspforte.

a) **Poliomyelitis acutissima.** Nach intrazerebraler Infektion kann der Tod der Affen an Poliomyelitis gelegentlich so akut erfolgen, daß man überhaupt nicht von Beobachtung eigentlicher Lähmungen reden kann. Im folgenden einige Beispiele von derartiger „Poliomyelitis acutissima“:

Affe Nr. 45 (*Macacus rhesus*) wird am 7. IV. 1910 intrazerebral infiziert mit 0,5 ccm einer Emulsion des Virus 6 und gleichzeitig mit 4 ccm derselben Emulsion intraperitoneal.

13. IV. abends 10 Uhr trüber Blick; klettert etwas müde, aber alle Bewegungen noch vollkommen frei, keinerlei Paresen nachweisbar.

14. IV. 1910 morgens 7 Uhr tot im Käfig gefunden.

Histologisch sehr typische Veränderungen in Rückenmark und Medulla.

Affe Nr. 1 (*Cercopithecus fuliginosus*) am 6. XI. 1909 intrazerebral infiziert mit 0,5 ccm des Virus Nr. 6.

7.—12. XI. 1909 keinerlei Erscheinungen.

13. XI. 1909 traurig und matt, ohne daß Lähmungen erkennbar sind. Bei einem zufälligen Besuch im Laboratorium spät abends (11 Uhr) zeigt sich eine ganz leichte Parese der linken vorderen Extremität, er gebraucht sie noch beim Gehen, knickt aber häufiger mit ihr ein und bei passiven Bewegungen leistet sie weniger Widerstand. Der Tonus der Muskulatur scheint auch herabgesetzt.

14. XI. Der Affe liegt am Boden mit anscheinend völlig gelähmten Gliedern. Sensorium klar, der Blick folgt vorgehaltenen Gegenständen. Hals- und Nackenmuskulatur anscheinend unbeteiligt. Bei dem Versuch, den Affen auf die Beine zu stellen, bricht er kraftlos zusammen. Tot abends.

Histologischer Befund: sehr typische Poliomyelitis.

Es handelt sich bei den beiden Affen (Nr. 45 und Nr. 1) um Fälle, bei denen wir ohne histologische Untersuchung bzw. ohne weitere Verimpfung des Virus auf neue Affen gar nicht in der Lage gewesen wären, mit Sicherheit zu entscheiden, ob hier eine echte Infektion mit dem Poliomyelitisvirus vorgelegen hat, so akut und so wenig typisch war der Verlauf. Denn in den allerschwersten Fällen, wo so ziemlich gleichzeitig und plötzlich alle 4 Extremitäten gelähmt werden, ist es beim Tier schwer, oft unmöglich, zu entscheiden, ob nur eine allgemeine Schwäche der Glieder vorliegt infolge schwerer allgemeiner Krankheit oder eine echte durch eine spinale Affektion erzeugte Lähmung. Auch Leiner und v. Wiesner beschreiben einen Fall, in dem am 6. Tage nach der Infektion der Tod eintrat, ohne daß jemals erkennbare Lähmungen bestanden hatten. Auch hier bewies die histologische Untersuchung die echte poliomyelitische Natur des Leidens. Desgleichen berichten Flexner und Lewis über einen Fall von experimenteller Affenpoliomyelitis mit rapidem Fortschritt der Lähmungen und einem wenige Stunden nach Beobachtung der ersten Lähmungen erfolgten Lähmungstod. Es erinnern diese Fälle von Poliomyelitis acutissima des Affen an manche Fälle der Landry'schen Paralyse des Menschen, die ja nach den Untersuchungen Wickmans zum mindesten in der übergroßen Mehrzahl der Fälle nicht anderes ist als eine besondere Erscheinungsform der Heine-Medinschen Krankheit.

b) **Poliomyelitis acuta.** In anderen Fällen erfolgt der Tod nicht ganz so akut wie in den zitierten beiden Fällen, aber immerhin doch noch

rapider, als in der Mehrzahl der Fälle beim Menschen beobachtet wird. Auch für diese „Poliomyelitis acuta“ im folgenden ein Beispiel:

Affe Nr. 2 (*Cercopithecus fuliginosus*) wird am 17. XI. 1909 intrazerebral infiziert mit 0,4 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 6.

17. XI. bis 26. XI. keinerlei Erscheinungen.

27. XI. traurig, hockt abends zusammengekauert am Boden des Käfigs. Es bestehen keinerlei Lähmungen.

28. XI. schwere schlaffe Parese der beiden unteren Extremitäten, mäßige schlaffe Parese der oberen Extremitäten. Die unteren Extremitäten werden nur noch mit Hilfe der oberen Extremitäten bewegt. Schwanzbewegungen noch kräftig. Auch die Rückenmuskulatur scheint ergriffen. Im Innervationsgebiet der Hinnerven keinerlei erkennbare Störungen. Tot in der Nacht vom 28. auf den 29. XI. 1909.

Histologischer Befund sehr typisch.

c) Typische spinale Lähmung. Wieder in anderen Fällen gleicht das Bild völlig den mehr allmählich sich entwickelnden, große Ausdehnung gewinnenden und in einigen Tagen zum Tode führenden Fällen beim Menschen. Beispiele:

Affe Nr. 29 (*Macacus rhesus*) wird am 7. II. 1910 intrazerebral geimpft mit 0,35 ccm einer durch Papier filtrierten Emulsion des Virus Nr. 12 (in Mischung mit 0,35 ccm Serum eines normalen Affen).

8.—14. II. 1910 keinerlei krankhafte Erscheinungen.

15. II. 1910 abends schon beim Gehen etwas das rechte Hinterbein.

16. II. beide hintere Extremitäten fast völlig schlaff gelähmt, obere Extremitäten anscheinend völlig unbeteiligt an den Lähmungen. Der Affe bewegt sich lediglich mit Hilfe der Arme vorwärts und zieht die hinteren Extremitäten schlaff hinter sich her.

17. II. völlige Paraplegie der beiden hinteren Extremitäten, sonst Zustand unverändert.

18. II. morgens unverändert.

Abends: Die rechte vordere Extremität leistet bei passiven Bewegungen etwas weniger Widerstand, und der Affe knickt beim Gehen auf ihr häufiger ein. Gleichzeitig starker Durchfall.

19. II. unverändert.

20. II. unverändert. Kein Durchfall mehr.

21. II. Auch die vorderen Extremitäten sind völlig schlaff gelähmt. Der Affe liegt vollständig schlaff auf dem Boden auf; anscheinend ist auch die Nackenmuskulatur gelähmt, da auch das Kinn auf dem Boden aufliegt, der Kopf keinen Widerstand passiven Bewegungen entgegensetzt und beim Loslassen auf den Boden aufschlägt. Im Gebiete der Hirnnerven keine erkennbaren Störungen.

22. II. Agonie; tot nachmittags.

Histologisch typischer Befund im Rückenmark, besonders im Lendenmark und in der Medulla.

Affe Nr. 14 (*Macacus rhesus*), intrazerebral infiziert am 17. XII. 1909 mit 0,5 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 11.

18. XII.—25. XII. keinerlei Krankheitserscheinungen.

26. XII. Spur Schwäche der hinteren Extremitäten. Der Affe knickt

beim Gehen öfters auf den hinteren Extremitäten ein und fällt manchmal zur Seite um, im übrigen werden sie aber noch ganz gut gebraucht. Der Widerstand der hinteren Extremitäten scheint geringer als normal.

27. XII. fast völlige schlaffe Paralyse der hinteren Extremitäten.

28. XII. auch schwere schlaffe Parese der vorderen Extremitäten. Die Arme leisten bei passiven Bewegungen noch etwas Widerstand.

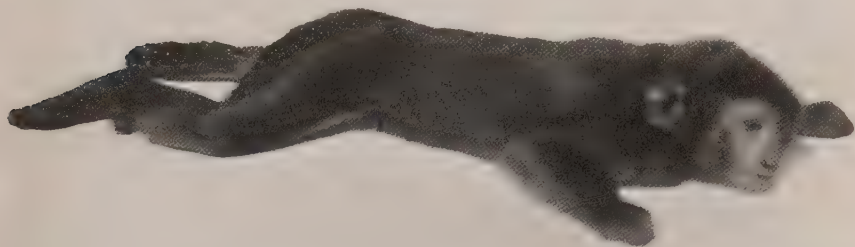


Abb. 9.
Affe Nr. 14.

29. XII. völlige Paraplegie aller 4 Extremitäten. Keine erkennbare Beteiligung der Hirnnerven. Die an diesem Tage angefertigte Photographie des Affen ist beigelegt. (Abb. 9.)

30. XII. Agonie, tot nachmittags 2 Uhr.

Histologischer Befund im Rückenmark typisch.

Affe Nr. 46 (*Macacus rhesus*), infiziert am 7. IV. 1910 mit einer Emulsion des Virus 11, und zwar mit 0,5 ccm intrazerebral und 4 ccm intraperitoneal.

8. IV.—16. IV. keinerlei Störungen erkennbar.

17. IV. sehr starke schlaffe Parese des rechten Hinterbeins. Starker Durchfall. Nachmittags rechts hinten völlige Lähmung, vielleicht leichte Schwäche der linken hinteren Extremität.

18. IV. morgens völlige schlaffe Paralyse der beiden hinteren Extremitäten. Der Affe bewegt sich nur noch mit den vorderen Extremitäten vorwärts. Beim Versuch zu klettern kommt er nur noch durch Stemmen mit den Armen in die Höhe und vermag die hinteren Extremitäten nicht mehr zum Klettern zu gebrauchen.

Abends zusammengekauert am Boden des Käfigs. Es besteht auch starke Parese des rechten Armes. Es gelingt kein Kletterversuch mehr; der Affe kommt selbst nicht mehr über die 15 cm hohe Schwelle des Käfigs. Einen Apfel vermag er nur noch mit der linken Hand zu greifen und zu halten.

19. IV. Befund unverändert. Es besteht auch deutliche Parese des linken Armes.

20. IV. völlige schlaffe Paralyse aller 4 Extremitäten.

21. IV. moribund, tot nachmittags.

Histologisch: sehr typische poliomyelitische Veränderungen im Rückenmark.

d) Bulbäre und Zerebrale Formen. Die vorstehend geschilderten Fälle sind Typen der entschieden häufigsten Beobachtungen am Affen, also Typen rein spinaler Erkrankungen: rein spinaler Erkrankungen natürlich nur im klinischen Sinne, denn die histologischen Veränderungen zeigen meist viel größere Ausdehnung, als man nach den klinischen Befunden erwarten sollte. In der Regel entsprach bei meinen Affen das Fortschreiten der Lähmungen dem Typus einer aufsteigenden Paralyse, indem die Lähmungen von den Beinen auf die Arme übergriffen, und dann offenbar durch Weiterkriechen des Prozesses auf die Medulla der Tod an Atemlähmung erfolgte. Ich weise auf dies Faktum deshalb besonders hin, weil die Infektion in diesen Fällen meist und in manchen Fällen sogar ausschließlich intrazerebral erfolgte. Wir kommen auf diesen Punkt später zurück. Gelegentlich beteiligen sich an den Lähmungen auch von den Hirnnerven versorgte Muskelgebiete, und histologisch gelingt es, in solchen Fällen in der Regel Beteiligung der Hirnnervenkerne an der Poliomyelitis nachzuweisen. Wir hätten also dann Typen bulbärer Lähmungen, wie sie auch beim Menschen beobachtet worden sind. Beispiele:

Affe Nr. 48 (*Macacus rhesus*), am 7. IV. 1910 intrazerebral infiziert mit 0,5 ccm und intraperitoneal infiziert mit 4 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 11.

8. IV.—16. IV. keinerlei Störungen.

17. IV. eben erkennbare, leichte Parese der linken vorderen und der rechten hinteren Extremität. Der Affe fällt öfters beim Klettern in den Käfig.

Nachmittags: Der linke Arm völlig gelähmt. Die Parese rechts hinten deutlicher.

18. IV. Neben völliger Paralyse des linken Armes besteht auch Parese der beiden hinteren Extremitäten.

Abends auch Schwäche des rechten Armes. Der Affe fällt beim Gehen fortwährend seitlich um.

19. IV. Affe zusammengekauert am Boden des Käfigs. Völlige Paralyse des linken Armes, deutliche Schwäche des rechten Armes. Einen kleinen Apfel vermag der Affe nur noch mit der rechten Hand wenige Minuten zu halten. Starke Parese der hinteren Extremitäten. Beim Laufen fällt der Affe oft zur Seite und oft nach vorn über. Der Kopf fällt dauernd stark nach vorn (Lähmungen der Nackenmuskulatur). Schwanzbewegungen dagegen kräftig. Außerdem besteht deutliche Parese im Gebiete des linken unteren Facialisastes, die besonders deutlich wird, wenn man den Affen zu Schmerzáußerungen reizt. Der linke Mundwinkel bleibt bei Bewegungen ruhig stehen, die linkere untere Gesichtshälfte zeigt keine Spur Verziehung im Vergleich zu der Faltenbildung in der rechten Gesichtshälfte.

Abends moribund, getötet.

Leider war es nicht möglich, die Lähmungen des Facialis in der Photographie festzuhalten, da der äußerst hinfällige Affe nur zu sehr kurzdauernden schmerzhaften Verziehungen des Gesichts zu veranlassen war. Herrn Pro-

fessor Müller, der Gelegenheit gehabt hat, bei einem seiner Affen ebenfalls eine Facialisparese zu beobachten, ist es gelungen, dieselbe im Bild festzuhalten. Ich gebe mit seiner Erlaubnis das Bild der diesmal rechtsseitigen und das ganze Facialisgebiet betreffenden Parese wieder (Abb. 10).



Abb. 10.

Affe Nr. 102.

Rechtsseitige Facialisparese.

Auch Leiner und v. Wiesner haben Facialislähmungen beobachtet. Ebenso beschreiben Levaditi und Stanesco einen sehr schönen Fall, dem sie eine sehr charakteristische Abbildung begeben (vgl. Abb. 11). Es handelt sich um eine 9 Tage nach intrazerebraler Infektion einsetzende und das ganze linke Facialisgebiet betreffende Parese, bei der außerdem noch Augenmuskeln gelähmt waren. Der Fall ist deshalb bemerkenswert, weil die Facialisparese den Beginn der Lähmungen darstellte, und an sie anschließend erst die Extremitätenlähmungen sich einstellten.

Histologisch fanden Levaditi und Stanesco starke Ganglienzellenveränderungen in der Nähe des Facialiskerns (Abb. 11).



Abb. 11.

Linksseitige Facialisparese. (Nach Levaditi und Stanesco.)



Abb. 12.

Linksseitige Facialis- und Hypoglossusparese. (Nach Flexner und Lewis.)

Auch Netter sowie Flexner und Lewis haben Facialisparesen beobachtet. Flexner und Lewis haben eine Beobachtung einer Facialisparese abgebildet. Das Bild zeigt außerdem eine deutliche Hypoglossuslähmung, die Zunge weicht nach der linken Seite ab, auf der auch der Facialis gelähmt war (Abb. 12).

Affe Nr. 61 (*Macacus rhesus*), am 13. VI. 1910 intrazerebral infiziert mit 0,6 ccm einer 5 proz. Emulsion des Virus Nr. 11 (in Mischung mit normalem Menschenserum).



Abb. 13.

Affe Nr. 61.

Lähmung im Gebiet des rechten Oculomotorius.

14. VI.—17. VI. keinerlei Erscheinungen.

18. VI. geringe Parese der rechten vorderen Extremität.

Nachmittags Parese der rechten vorderen Extremität deutlicher und entschieden schlaffer Natur. Die unteren Extremitäten sind dagegen eigentümlich steif spastisch, der Affe fällt häufig um, wobei heftiges Zittern der hinteren Extremitäten erfolgt. Außerdem besteht sehr starke

Ptosis des rechten Augenlides, zugleich scheint der Bulbus etwas nach außen und unten rotiert und nicht der Achse des anderen Bulbus parallel gestellt werden zu können. An den Pupillen sind keinerlei deutliche Veränderungen nachweisbar.

19. VI. morgens tot gefunden.

Histologisch starke Veränderungen an der Gehirnrinde und in der Gegend der großen Ganglien; im Rückenmark schwächere Veränderungen (Abb. 13).

Es hat also im vorliegenden Fall eine deutliche Beteiligung des rechten Oculomotorius vorgelegen mit gleichzeitiger, zum Teil spinal, zum Teil zerebral bedingter Extremitätenaffektion.

Noch deutlichere, rein zerebral bedingte Lähmungen — also Analogien der zerebralen Form der Heine-Medinschen Krankheit beim Menschen — wurden ebenfalls beobachtet.

Affe Nr. 27 (Mangabe), am 2. III. 1910 intrazerebral geimpft mit 0,6 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 12.

3. III.—10. III. keinerlei Störungen.

11. III. traurig.

12. III. deutlich krank und schweratmig.

13. III. häufiges Zittern des ganzen Körpers. Beim Gehen eigentümlich steif und schwerfällig, aber nicht deutlich gelähmt.

14. III. Der Affe liegt am Boden mit heftig zitternden und steifen Extremitäten. Tot nachmittags 4 Uhr.

Histologisch typische poliomyelitische Veränderungen an der Pia mater des Gehirns in der Gegend der Zentralwindungen, ferner starke Gefäßinfiltrate in der grauen Hirnrinde und in den großen Ganglien. Am Rückenmark nur ganz geringe, eben angedeutete (anscheinend beginnende) Veränderungen.

Es kommen also beim Affen, wenn auch relativ selten, Formen der experimentellen Poliomyelitis vor, die rein zerebraler Natur sind, und auch histologisch stehen, wie in den bezeichneten Fällen, die zerebralen Veränderungen entschieden im Vordergrund. Flexner und Lewis haben ähnliche Fälle beobachtet, bei denen sie auch Konvulsionen gesehen haben, die ich selbst niemals sah. Flexner stellte bei 81 Beobachtungen in 8 Fällen zerebrale oder bulbäre Symptome zu Beginn einer später mehr spinalen Charakter zeigenden Erkrankung fest. Bei einem Affen mit vorwiegend zerebral bedingten Lähmungen sahen Flexner und Lewis deutlichen Nystagmus, ein Symptom, das meines Wissens sonst beim Affen nicht beobachtet worden ist.

Das Symptomenbild einer zerebralen Lokalisation des Pm.-Virus beim Affen ist im allgemeinen nicht sehr charakteristisch, und man wird sich jedenfalls hüten müssen, auf Grund rein symptomatischer Beurteilung die Diagnose einer zerebralen Form experimentell erzeugter Heine-Medinscher Krankheit zu stellen; ohne nachherige histologische Kontrolle des klinischen Befundes können sonst schwerwiegende Irrungen entstehen. Auch hierfür zwei Beispiele:

Affe Nr. 7 (*Macacus rhesus*), geimpft am 17. XII. 1909 mit 0,5 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 11.

19. XII. schwere spastische Parese der rechten hinteren Extremität und mäßige spastische Parese der rechten vorderen Extremität.

20. XII. Befund unverändert.

21. XII. Lähmungen anscheinend viel geringer.

22. XII. Lähmungen wiederum schwerer, tagsüber sehr häufiger Wechsel in der Intensität der Veränderungen.

23. XII. tot gefunden.

Bei der Sektion fand sich histologisch nichts auf Poliomyelitis Hindeutendes, auch keine zerebralen Veränderungen, wie man sie bei der Heine-Medinschen Krankheit findet. Die Lähmungen waren verursacht durch einen haselnußgroßen Abszeß in der Gegend der linken Zentralwindungen (Infektionsstelle), aus dem Streptokokken gezüchtet wurden.

Affe Nr. 60 (*Macacus rhesus*), infiziert am 13. VII. 1910 mit 0,5 ccm Emulsion des Virus Nr. 11.

15. VII. unsicher beim Springen.

16. VII. deutliche Schwäche der beiden linken Extremitäten.

17.—25. VII. sehr ausgesprochene Parese der linken vorderen Extremität von deutlich spastischem Charakter.

26.—28. VII. Zunahme der Lähmungen.

29. VII. 1910 tot gefunden.

Histologisch konnten keinerlei auf Poliomyelitis hinweisende Veränderungen gefunden werden. Es fand sich aber wiederum ein gut bohnen- großer Abszeß in den rechten Zentralwindungen, entsprechend der Infektionsstelle.

e) Gastro-intestinale Symptome. Bereits wiederholt haben wir darauf hingewiesen und auch schon in einigen der obigen Protokolle vermerkt, daß Durchfälle bei den Affen gleichzeitig mit den Lähmungen eintraten. Es ist natürlich nicht leicht zu sagen, ob diese Durchfälle in ursächlichem Zusammenhang mit der Poliomyelitisinfektion stehen, da frisch angekaufte Affen infolge veränderten Klimas oder infolge Wechsels des Nahrungsregimes sehr leicht an gastro-intestinalen Erscheinungen erkranken. Immerhin haben wir diese Durchfälle im Moment des Einsetzens der Lähmungen doch so auffallend häufig beobachtet und speziell auch bei Affen, die schon durch längeren Aufenthalt im Institut sich vollkommen akklimatisiert hatten, daß es meines Erachtens keinem Zweifel unterliegt, daß die gelegentlich bei intrazerebral geimpften Affen auftretenden gastro-intestinalen Erscheinungen ein Ausdruck der Poliomyelitisinfektion sind. Ich füge einige Beispiele bei:

Affe Nr. 23 (*Macacus rhesus*), geimpft am 20. I. 1910, und zwar mit 0,5 ccm einer Emulsion des Virus intrazerebral und gleichzeitig mit 5 ccm intraperitoneal.

21. I.—26. I. 1910 keinerlei Störungen.

26. I. abends klettert der Affe müder als sonst.

27. I. plötzlicher starker Durchfall. Gleichzeitig vollkommene

schlaaffe Parese der hinteren Extremitäten, geringe Parese der vorderen Extremitäten.

28. I. kein Durchfall mehr. Paralyse der hinteren Extremitäten unverändert. Parese der vorderen Extremitäten stärker. Blasenlähmung.

29. I. vollkommene Paralyse aller Extremitäten. Tot nachmittags. Histologisch typischer Befund im Rückenmark.

Affe Nr. 38 (*Macacus rhesus*), interzerebral geimpft am 2. III. 1910 mit 0,35 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 12 (in Mischung mit dem Serum eines normalen Affen).

3. III.—9. III. keinerlei Störungen.

10. III. Der Affe ist krank, frißt sehr schlecht, sehr starker Durchfall, aber keinerlei Lähmungen.

11. III. Allgemeinbefinden ebenso. Daneben schwankender Gang. Sämtliche 4 Extremitäten leisten bei passiven Bewegungen weniger Widerstand als normalerweise. Dagegen beim Gehen sonst keine Lähmungen bemerkbar.

12. III. Affe liegt anscheinend völlig gelähmt am Boden des Käfigs. Tot 12 Uhr mittags.

Bei der Sektion findet sich starke Gastroenteritis mit Rötung und Schwellung der Follikel im Dünndarm und der Peyerschen Plaques, beträchtliche Vergrößerung der Mesenterialdrüsen bis zu Bohnengröße. In Gehirn und Rückenmark die für Poliomyelitis typischen, aber nicht sehr intensiven Veränderungen. Aussaat von Blut sowie von den stark geschwollenen Mesenterialdrüsen ergibt kein Bakterienwachstum (intrazerebrale Verimpfung von Mesenterialdrüsen auf einen weiteren Affen ergab typische Poliomyelitis; s. Seite 130).

f) Abortive Formen. Es ist, wie wir schon oben sahen, ein großes Verdienst Wickmans, nachgewiesen zu haben, daß es beim Menschen neben den eigentlichen Lähmungsformen Erkrankungen an Heine-Medinscher Krankheit gibt, die ohne deutliche Lähmungssymptome einhergehen und von ihm als sogenannte abortive Formen bezeichnet werden. Auch beim Affen gelingt es, neben den schweren, zum Tode führenden Lähmungen leichte zu erzeugen. Ob es aber außerdem abortive Formen wie beim Menschen gibt, die ohne Lähmungen einhergehen, ist deshalb schwer zu entscheiden, weil rechte Kriterien dafür fehlen, ob allgemeine Krankheitserscheinungen im Anschluß an eine Infektion auf eine Wirkung des Poliomyelitisvirus zurückzuführen sind. Vielleicht wird es später auf serumdiagnostischem Wege (siehe weiter unten) gelingen, den Nachweis zu führen, daß auch beim Affen solche abortiven Formen vorkommen. Schon jetzt aber ist es mir persönlich kein Zweifel, daß es diese abortiven Formen experimenteller Affenpoliomyelitis gibt, und zwar auf Grund von Beobachtungen ganz leichter und rasch vorübergehender Lähmungserscheinungen. Im folgenden gebe ich zwei Beispiele solcher mit gewisser Einschränkung als „abortive Formen“ zu bezeichnender Fälle von experimenteller Affenpoliomyelitis.

Affe Nr. 44 (*Macacus rhesus*), infiziert am 23. III. 1910 mit 0,6 ccm einer Emulsion des Virus intrazerebral und 3 ccm intraperitoneal.

23.—28. III. keinerlei Störungen.

29. III. Der Affe klettert müder als sonst.

30. III. starker Durchfall, Schwäche der rechten hinteren Extremität, die sich beim Gehen kaum bemerkbar macht, wohl aber beim Sitzen, indem der Affe die rechte Extremität niemals so stark anzuziehen vermag



Abb. 14.

Affe Nr. 44.

Spur-Parese des rechten Hinterbeins.

als die linke. Wo man auch den Affen hinsetzt, immer wiederholt sich diese eigenartige Stellung. Wir haben an diesem Tage eine Photographie aufgenommen, die die Verhältnisse ganz deutlich wiedergibt (Abb. 14).

31. III. Durchfall besser. Die Parese ist kaum noch bemerkbar. Vom 1. IV. ab wieder vollkommen normal.

Affe Nr. 59 (*Macacus rhesus*), intrazerebral geimpft am 13. VI. 1910 mit 0,3 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 11 (in Mischung mit normalem Menschenserum).

15. VI.—21. VI. keinerlei Störungen.

22. VI. starker Durchfall.

23. VI. desgleichen.

24. VI. desgleichen. Außerdem leichte Parese der rechten vorderen Extremität.

25. VI. unverändert.

26. VI. Parese kaum noch bemerkbar, Durchfall geringer.

27. VI. wieder vollkommen gesund.

Daß es sich in diesem Fall sicher um die Wirkung der Poliomyelitisinfektion gehandelt hat, geht wohl auch aus der Tatsache hervor, daß der Affe einer späteren Infektion mit Poliomyelitisvirus, die den Kontrollaffen tötete, widerstand. (Siehe S. 201.)

Solche Fälle „abortiver“ Poliomyelitis sind beim Affen anscheinend selten. Vielleicht aber nur scheinbar, weil die schwächeren Krankheitserscheinungen leicht dem Beobachter entgehen können: denn ja selbst die Lähmungserscheinungen sind beim Affen nur diagnostizierbar, wenn es sich immerhin schon um recht grobe Paresen handelt. Speziell würden wir wohl selbst bei den letztgenannten Affen die beobachteten Lähmungen nicht diagnostiziert haben, wenn wir nicht schon damals einige Übung in der Beurteilung derselben erlangt hätten. Übrigens geben auch Flexner und Lewis an, solche abortive Formen experimenteller Affenpoliomyelitis beobachtet zu haben.

Gelegentlich machte ich auch Beobachtungen von allgemeiner Mattigkeit, krankem Aussehen und gastro-intestinalen Symptomen bei Affen, die keine Lähmungserscheinungen bekamen, und wo infolgedessen es nicht möglich war, mit Sicherheit zu entscheiden, ob die beobachteten Erscheinungen eine Folge der Infektion waren oder nicht. Meine Absicht, diese Tiere — die ich übrigens bei der Seite 60 gegebenen Berechnung als nicht gelungene Infektion mitberechnet habe — später durch eine Nachinfektion auf Immunität zu prüfen, wurde leider durch ihren frühzeitig erfolgten Tod an Lungentuberkulose vereitelt.

g) Marantische Formen. Leiner und v. Wiesner beschreiben eine Form der experimentellen Affenpoliomyelitis, die wir selbst nicht Gelegenheit hatten zu beobachten, und die sie als marantische Form bezeichnen. Die Affen blieben, um der Beschreibung der genannten Autoren wörtlich zu folgen, „nach der Impfung zunächst gesund, einige Zeit vor dem vermutlichen Ende der Inkubation aber wurden die Tiere traurig, matt, litten zur Zeit vorübergehend an Diarrhöen (die medikamentös behoben werden konnten), magerten stark ab, die Bewegungsfreudigkeit lag darnieder, die Tiere konnten klettern, taten dies aber nur ungern, die allgemeine Muskelkraft war stark geschwächt, mit einem Worte, die Tiere wurden marantisch. Einzelne dieser Tiere gingen zwischen dem 6.—13. Tage nach der Impfung zugrunde, ohne daß Lähmungen konstatiert werden konnten, andere verendeten nach einer noch längeren Krankheitsdauer. Die anatomischen Veränderungen des Rückenmarks und die histologische Untersuchung

desselben ließen keinen Zweifel zu, daß es sich bei diesen Tieren um eine klinisch atypische Form der Poliomyelitis handelte, wobei wir bemerken wollen, daß histologisch neben Hyperämie und Blutungen vorzüglich die Degeneration der Ganglienzellen, hingegen zellige Infiltration in geringerem Grade aufzufinden waren. Es ist uns heute unzweifelhaft, daß alle diese Tiere an einer atypischen Form der Poliomyelitis ohne ausgesprochene Lähmungen erkrankt sind. Im Vordergrund dieses atypischen Krankheitsverlaufes steht — wie erwähnt — der Verfall der Tiere, und wir möchten diese Form kurz als „marantische“ bezeichnen.“ Leiner und v. Wiesner haben den Schlußbeweis dafür, daß diese marantische Form in der Tat eine Folge der Poliomyelitisinfektion ist, dadurch erbracht, daß sie im Rückenmark der betreffenden Tiere durch Übertragung auf neue Affen vollvirulentes Pm.-Virus nachweisen konnten. Übrigens weist Eduard Müller auf einen Fall beim Menschen hin, in dem er eine ganz auffällige Abmagerung des Körpers trotz genügender Nahrungszufuhr beobachtete. Er setzt diesen Fall in Parallele mit den erwähnten Beobachtungen der österreichischen Autoren.

h) Heilung der akuten Erkrankung. Die im vorhergehenden durch Einzelkasuistik belegten Typen der experimentellen Affenpoliomyelitis sind fast alle dadurch ausgezeichnet, daß sie schließlich zum Tod an der Erkrankung führen. Beim Menschen sind die Fälle häufiger, wo trotz Eintretens zum Teil sogar ausgedehnter Lähmungen die Individuen am Leben bleiben. Solche Fälle sind beim Affen ungleich seltener. Immerhin vermag ich aus meinem kleinen Material auch dafür einige Belege zu bringen:

Affe Nr.37 (*Macacus rhesus*) wird am 2. III. 1910 intrazerebral geimpft mit 0,3 cem einer Emulsion des Virus Nr. 12 (in Mischung mit dem Serum eines normalen Affen).

3.—8. III. gesund.

9. III. starke Parese der rechten hinteren Extremität, links etwas schwächer.

10. III. beiderseits schlaife Parese der hinteren Extremität, außerdem starker Durchfall.

11. III. vollkommene Paraplegie der beiden hinteren Extremitäten.

12. III. und folgende Wochen bleibt der Zustand dauernd unverändert, indem mit Ausnahme der hinteren Extremitäten anscheinend alle Muskeln normal funktionieren, die hinteren Extremitäten dagegen dauernd völlig schlaff gelähmt sind. Wenn der Affe geht, schleift er die hinteren Extremitäten wie leblos hinter sich her. Beim Klettern kann er nur mit Hilfe der Arme aufwärts kommen und ermüdet infolgedessen sehr leicht. Wir haben den Affen in diesem Zustand kinematographisch aufgenommen und bei dem Kongreß für innere Medizin (April 1910 in Wiesbaden) Gelegenheit genommen, diese Aufnahmen zu demonstrieren. Während der über mehrere Wochen fortgesetzten Beobachtung dieses Affen kam es gelegentlich zu ödematösen

Anschwellungen der beiden gelähmten Extremitäten. Ich führe es darauf zurück, daß durch das Brett, auf dem der Affe saß, und von dem die hinteren Extremitäten schlaff herunterhingen, eine Kompression der Blut- und Lymphbahnen ausgeübt wurde, die zu den Stauungsödemen Anlaß gab. Man kann aber auch an vasomotorische Störungen denken. Der Affe verendete am 14. IV. unter marantischen Erscheinungen.

i) **Reparation der Lähmungen.** In anderen Fällen konnten wir in ähnlicher Weise, wie das beim Menschen glücklicherweise sehr häufig beobachtet wird, einen wesentlichen Rückgang der Lähmungen feststellen. Beispiel:



Abb. 15.

Affe Nr. 47.

Lähmung des rechten Hinterbeins.

Affe Nr. 47 (*Macacus rhesus*), am 7. IV. 1910 infiziert mit einer Emulsion des Virus Nr. 11, und zwar mit 0,5 ccm intrazerebral und gleichzeitig 4 ccm intraperitoneal.

8.—16. IV. keinerlei Störungen.

17. IV. Spur Schwäche der linken hinteren Extremität. Der Affe fällt öfters beim Klettern. Nachmittags Parese der beiden hinteren Extremitäten.

18. IV. schwere schlaffe Parese der beiden hinteren Extremitäten. Der Affe vermag nur noch durch Stemmen mit den Armen zu klettern.

19.—21. IV. im wesentlichen unverändert. Beim Gehen bewegt sich der Affe nur mit den vorderen Extremitäten fort, die hinteren Extremitäten werden völlig schlaff nachgeschleift.

22. IV. derselbe Zustand, außerdem Harnträufeln.

Vom 26. IV. ab beginnt der Affe den linken Hinterfuß wieder etwas beim Klettern zu gebrauchen. Das rechte Hinterbein scheint sehr häufig ödematös geschwollen.

2. V. Die Lähmung des linken Hinterbeines hat sich weiter erheblich gebessert und ist nur noch dadurch erkennbar, daß bei passiven Bewegungen das Bein geringeren Widerstand leistet als normal.

Vom 21. V. ab ist keine Lähmung des linken Hinterbeines mehr bemerkbar, dagegen besteht noch völlige schlaffe Paralyse des rechten Hinterbeines. Wir haben in diesem Zustand eine Photographie des Tieres aufgenommen, aus der die völlige Lähmung des rechten Hinterbeines im Vergleich zur normalen Haltung des linken leidlich gut erkennbar ist (Abb. 15).

Völlige Ausheilung selbst schwerer und ausgedehnter Paresen sahen wir in den nachfolgenden Fällen:

Affe Nr. 32 (*Macacus rhesus*), wird am 7. II. 1910 intrazerebral geimpft mit 0,5 ccm einer eine halbe Stunde auf 45° erwärmten Emulsion des Virus Nr. 12.

Vom 8. II. bis 14. II. vollkommen gesund.

15. II. leichte Parese der beiden hinteren Extremitäten.

16. II. Paresen der hinteren Extremitäten deutlicher.

17. II. bis 20. II. unverändert.

21. II. Die Parese der hinteren Extremitäten scheint besonders rechts etwas zurückgegangen.

26. II. nur noch eine Spur Schwäche der linken hinteren Extremität nachweisbar.

Vom 12. III. ab Affe wieder vollkommen gesund.

Affe Nr. 40 (*Macacus rhesus*) wird infiziert am 4. III. 1910 mit einer Emulsion des Virus Nr. 12, und zwar 0,6 ccm intrazerebral und gleichzeitig 4 ccm intraperitoneal.

5.—10. III. keinerlei Störungen.

12. III. geringe Parese der hinteren Extremitäten.

14. III. starke schlaffe Parese der hinteren Extremitäten.

15.—23. III. unverändert.

24. III. Parese deutlich geringer.

Vom 25. III. ab rasch zunehmende Besserung in den Lähmungen der hinteren Extremitäten.

Vom 3. IV. ab nichts mehr von Lähmungen zu bemerken.

Affe Nr. 41 (*Macacus cynomolgus*), am 15. III. 1910 intrazerebral infiziert mit 0,6 ccm des Virus Nr. 11.

16.—25. III. keinerlei Störungen.

26. III. leichte Parese der hinteren Extremitäten.

27. III. unverändert.

28. III. Parese der hinteren Extremitäten stärker, deutliche geringe Parese der rechten vorderen Extremität.

1. IV. Lähmung der hinteren Extremitäten entschieden zurückgegangen. Dagegen ist der rechte Arm nunmehr vollkommen schlaff gelähmt.

Vom 5. IV. ab weiterer Rückgang sowohl der Lähmungen der hinteren Extremitäten als auch der Armlähmungen.

Vom 5. V. ab keine Lähmungen mehr erkennbar.

Affe Nr. 49 (*Macacus rhesus*) erhält am 27. IV. 1910 0,6 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 12 intrazerebral.

28. IV.—9. V. keinerlei Störungen.

10. V. deutliche Parese der hinteren Extremitäten, rechts stärker wie links.

11.—12. V. unverändert.

13. V. Lähmungen entschieden schwächer geworden und links kaum noch erkennbar.

14.—15. V. unverändert.

16. V. Affe klettert wieder gut. Es besteht nur noch eine leichte Schwäche der rechten hinteren Extremität.

Vom 21. V. ab ist keine Lähmung mehr zu bemerken.

k) **Rezidive.** Endlich möge als Kuriosum eine Einzelbeobachtung folgen, in der ich ein Rezidiv der Lähmungen feststellte, während der Affe sich schon im Reparationsstadium befand, eine Beobachtung also, wie sie auch beim Menschen gelegentlich gemacht wird:

Affe Nr. 11 (*Macacus rhesus*), infiziert am 8. XII. 1909 intrazerebral mit 0,5 ccm des Virus Nr. 11.

9. XII.—19. XII. keinerlei Störungen.

20. XII. schwere schlaffe Parese der rechten hinteren Extremität, vielleicht leichte Parese der Arme.

21. XII. schwere schlaffe Parese der hinteren Extremitäten, leichte Parese der vorderen Extremitäten.

22.—25. XII. unverändert.

Vom 28. XII. ab geht die Lähmung deutlich zurück, an den vorderen Extremitäten kaum noch bemerkbar. Die hinteren Extremitäten werden, wenn auch nur vorübergehend, wieder gebraucht. Der Zustand besserte sich in der Folgezeit ganz erheblich.

Am 9. I. erscheint der Affe plötzlich erheblich matter.

Am 10. I. besteht wieder schwere schlaffe Parese, fast Paraplegie der beiden hinteren Extremitäten, die er beim Gehen hinter sich her schleift. Abends anscheinend auch völlige Paralyse der vorderen Extremitäten. Der Affe liegt flach auf dem Boden des Käfigs auf.

11. I. tot gefunden.

Histologisch fanden sich die charakteristischen und akuten Veränderungen des Rückenmarks.

Eine analoge Beobachtung machten Levaditi und Stanesco, indem sie bei einem 11 Tage nach der Infektion gelähmten und 29 Tage nach der Infektion im Zustand chronischer Lähmung verendeten Affen histologisch neben den für eine chronische Lähmung charakteristischen Läsionen die typischen akut-poliomyelitischen Veränderungen feststellten.

Ob beim Affen auch Sensibilitätsstörungen bestehen, ist außerordentlich schwer zu sagen, da Anästhesie und Hypästhesie schwer feststellbar sind. Wohl aber scheint es mir, als bestünde kurz vor dem Beginn der Lähmungen ein Zustand der Hyperästhesie, wie er ähnlich auch beim Menschen beobachtet und insbesondere durch Ed. Müller

als diagnostisches Frühsymptom hervorgehoben wird. Sonst ruhige und gutmütige Affen schrien lebhaft, wenn sie in diesem Zustand gefaßt oder beim Versuch des Einfangens zu Bewegungen veranlaßt wurden.

Alles in allem können wir aus unseren rein klinischen Beobachtungen folgern, daß beim Affen nach intrazerebraler bzw. gleichzeitiger intrazerebraler und intraperitonealer Infektion die spinalen Lähmungserscheinungen im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen. Nach den Angaben anderer Autoren tritt auch nach erfolgreicher Infektion von der Subcutis, vom Nerven, von der Augenkammer usw. her das Bild der spinalen Lähmung entschieden in den Vordergrund. Die Lähmungen zeigen meist aufsteigenden Charakter und führen durch Übergreifen auf die Medulla zum Tod der Tiere an Atemlähmung. Gelegentlich werden auch bulbäre Symptome (wie Facialislähmungen usw.) beobachtet, und durch Vereinigung von bulbären und spinalen Symptomen entsteht dann das beim Affen nicht ganz seltene Bild, das wir beim Menschen in der Regel als Landry'sche Paralyse bezeichnen. Endlich werden beim Affen zweifellos Fälle mit klinisch rein zerebralen Symptomen beobachtet, also eine Analogie der beim Menschen seltenen zerebralen Form der Heine - Medin'schen Krankheit. Endlich kommen marantische Formen sowie zweifellos auch abortive Formen der experimentellen Poliomyelitis vor, und gelegentlich werden auch Rezidive nach anfänglichem Rückgang der Lähmungen beobachtet. Kurz — wir finden bei der klinischen Beobachtung der mit Poliomyelitisvirus infizierten Affen das vielfältige Bild der Heine-Medin'schen Krankheit des Menschen sehr getreu wieder, welche Eingangspforte man auch für die künstliche Infektion wählen mag.

Prognose. Auf eine bemerkenswerte Differenz im Verhalten des erkrankten Menschen einerseits und des experimentell krank gemachten Affen andererseits muß indessen hingewiesen werden. Das sind die Unterschiede in der Letalität, d. h. im Verhältnis der Todesfälle zu den Erkrankungs-fällen. Die Angaben über die Letalität beim Menschen schwanken, wie wir oben gesehen haben, etwas. Sie liegen etwa zwischen 10 und 20 %, vorausgesetzt, daß wir nur die Fälle mitrechnen, bei denen es wirklich zu Lähmungen gekommen ist. Die Aufstellung einer gleichen Statistik für den Affen ergibt viel ungünstigere Zahlen. Wenn ich meine eigenen Affen, soweit bei ihnen Lähmungen erzeugt sind, zusammenstelle, so finde ich, daß an Lähmungen verendeten 76,4 %, daß unter dauernd zurückbleibenden Lähmungen überlebten 6 %, und daß mit völliger Ausheilung der Lähmungen überlebten 17,6 %. Diese Zahlen stimmen sehr gut mit denen Flexners und Lewis' überein, die in 75 % aller Fälle mit Lähmungen den Tod der Affen an Lähmungen eintreten

sahen. Da Flexner und Lewis viele ihrer Tiere zu diagnostischen Zwecken getötet haben, bedeutet ihre Zahl nach ihren Angaben nur einen Wahrscheinlichkeitswert. Ich selbst habe in nahezu allen Fällen den Tod der Tiere abgewartet und sie nur dann getötet, wenn sie schon moribund waren. Die von mir eben gegebenen Zahlen sind also

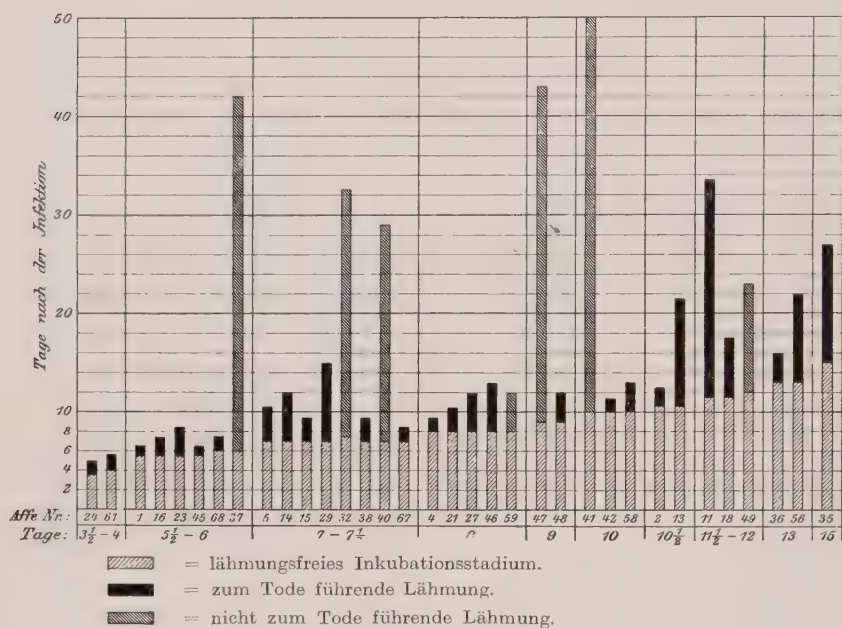


Abb. 16.

absolut zuverlässig. Flexner und Lewis geben übrigens an, daß sie mit einem Virus, nachdem sie es zahlreiche Affenpassagen haben durchmachen lassen, eine Letalität von schließlich 100 % erzielten. Es liegt also die „Prognose“ für die experimentell erzeugte Affenpoliomyelitis zweifellos viel ungünstiger als für die natürlich entstandene Erkrankung des Menschen. Es ist das ein Punkt, der auch für die Beurteilung der Wirksamkeit im Experiment zu erprobender therapeutischer Maßnahmen nicht ohne Bedeutung ist.

Abb. 16 stellt in übersichtlicher Weise die Beziehungen der Dauer des Inkubationsstadiums zur Dauer (und damit Schwere) der Krankheit, zur Frage der Heilung und Dauer der Lähmungen dar.

Es zeigt sich auf Grund vorstehender Tabelle, daß im allgemeinen den Fällen mit kurzem Inkubationsstadium (3 1/2—6 Tage) ein kurzer schwerer Verlauf der nachfolgenden Krankheit entspricht. Indes zeigt

sich bei einem Affen (Nr. 37), daß auch nach kurzem Inkubationsstadium Erkrankungen auftreten können, die nicht den Tod des Tieres zur Folge haben. Aus der weiteren Betrachtung der Tabelle ergibt sich, daß jedenfalls bestimmte Gesetzmäßigkeiten zwischen der Dauer des Inkubationsstadiums und der Schwere der danach auftretenden Krankheit nicht bestehen. Zwar finden wir bei den Affen Nr. 13, 11 und 35 mit einem Inkubationsstadium von $10\frac{1}{2}$, $11\frac{1}{2}$ und 15 Tagen sehr langdauernde Erkrankungen bis zum Tod an Poliomyelitis, sehen aber andererseits die Affen Nr. 2 und Nr. 36 mit ähnlich langem Inkubationsstadium ganz akut zugrunde gehen. Weiter sehen wir einzelne Fälle (Affe 32 und Affe 40), wo trotz eines relativ kurzen Inkubationsstadiums nur leichte und schließlich in völlige Heilung übergehende Lähmungen sich einstellen.

Es lassen sich also im Experiment auf Grund der Feststellung einer verschiedenen Länge des Inkubationsstadiums nicht sichere prognostische Schlüsse bezüglich der Schwere und Dauer der zu erwartenden Krankheit ziehen.

3. Natur des Poliomyelitisvirus.

Bereits in meinen ersten Affenverimpfungsversuchen gewann ich die Überzeugung, daß das Virus der Poliomyelitis nicht sehr labil sein könne, da ich auf den Affen Nr. 1 ein 48 Stunden lang, auf den Affen Nr. 2 ein 64 Stunden lang nach der Autopsie konserviertes Virus verimpfte. Ähnliche Feststellungen machten in ihren ersten Versuchen Flexner und Lewis, die mit einem 38 Stunden alten Virus arbeiteten; Landsteiner und Levaditi verimpften ihr erstes Originalvirus sogar erst 4 Tage nach dem Tode des betreffenden Kindes. Bereits in seiner grundlegenden, mit Popper veröffentlichten Arbeit hatte Landsteiner die Vermutung geäußert, daß der Erreger der Heine-Medinschen Krankheit wahrscheinlich zu den sogenannten filtrierbaren Virusarten gehöre. Die nachfolgenden Feststellungen ergaben die Richtigkeit dieser Hypothese Landsteiners.

Filtrierbarkeit. Gleichzeitig und unabhängig voneinander gelang es Flexner und Lewis sowie Landsteiner und Levaditi zu beweisen, daß der Erreger der Heine-Medinschen Krankheit bakteriendichte Filter zu passieren vermag, und zwar Filter der allerverschiedensten Art. Ich gebe im nachfolgenden die entsprechenden und ausgedehnten Experimente von Landsteiner und Levaditi in einer ihren Arbeiten entnommenen übersichtlichen tabellarischen Form wieder, in der zugleich die Differenz in der Wirkung von filtriertem und unfiltriertem Virus auf den Affen sich erkennen läßt.

Art des Filters		Affe	Inku- bations- dauer	Verlauf
a.	Berkefeld	Macacus cynomolgus Nr. 18	8 Tage	† nach 5 Tagen.
	„	„ „ „ 19	10 „	Überlebt.
	Kontrolle	„ „ „ 100	5 „	† nach 2 Tagen.
b.	Berkefeld	Callitrichus Nr. 26	12 Tage	Überlebt.
	Chamberland	„ „ „ 27	16 „	† nach 1 Tag.
	Kontrolle	„ „ „ 25	8 „	† nach 2 Tagen.
c.	Berkefeld I	Macacus sinicus Nr. 32	12 Tage	† nach 15 Tagen
	„ II	„ „ „ 28	15 „	† nach 2 Tagen.
	Kontrolle	„ rhesus „ 31	6 „	† nach 7 Tagen.
d.	Reichel A	Macacus rhesus Nr. 23	11 Tage	† nach 5 Tagen.
	„ B	Macacus cynomolgus Nr. 24	8 „	Getötet.
	Kontrolle	Mandril Nr. 25	4 „	† nach 1 Tag.

Den Beweis dafür, daß in der Tat ein im Filtrat vorhandenes lebendes Virus und nicht etwa nur ein in der Rückenmarkssubstanz enthaltenes Gift die Ursache der Lähmung ist, haben Landsteiner und Levaditi sowie Flexner und Lewis dadurch erbracht, daß sie von den durch Filtratimpfung gelähmten Affen Rückenmarkssubstanz mit Erfolg auf weitere Affen übertrugen.

Leiner und v. Wiesner, die anfangs negative Resultate mit Verimpfung von Virusfiltraten hatten bei Verwendung von Reichel-Filtern, geben später an, bei Verwendung von Pukall-Filtern positive Resultate erzielt zu haben. Auch ihre Impfungen sind hinsichtlich der Dauer der Inkubationsstadiums nach Verimpfung filtrierter und unfiltrierter Rückenmarksemulsionen sehr illustrativ und mögen daher nachfolgen.

Filtrat-Verimpfung		Verimpfung unfiltrierter Emulsion	
Affe Nr.	Dauer des Inkubationsstadiums	Affe Nr.	Dauer des Inkubationsstadiums
22	10 Tage	21	8 Tage
23	15 „	21	8 „
36	12 „	37	7 „
41	11 „	40	6 „

Sowohl die Tabelle, welche die Experimente Leiners und v. Wiesners enthält, als auch die weiter oben stehende, die Experimente von

Landsteiner und Levaditi wiedergebende Tabelle zeigen in sehr schöner Weise die Verlängerung des Inkubationsstadiums bei der Verimpfung von filtriertem Virus im Vergleich zu dem unfiltrierten Virus und erhärten somit noch einmal das auf S. 61 Gesagte. Flexner und Lewis geben übrigens an, daß sie bei ihrem eignen durch sehr häufige Affenpassagen anscheinend besonders virulent gewordenen Virus auch mit sehr kleinen Dosen von Filtraten schwere Lähmungen mit der üblichen Inkubationszeit erzielten, und schließen hieraus, daß das Virus außerordentlich klein sein müsse.

Ich selbst hatte in einigen wenigen Versuchen mit Berkefeld-Filter-Filtration virushaltiger Rückenmarksemulsionen keinen direkten Erfolg, sondern konnte nur indirekt die Existenz des Virus in solchen Filtraten beweisen, indem ein erfolglos geimpfter Affe eine ausgesprochene Immunität gegen für Kontrollaffen tödliche Reinfektion besaß.

Es geht aus den zitierten Untersuchungen hervor, daß das Virus der Heine-Medinschen Krankheit ein sogenanntes filtrierbares Virus ist, d. h. bakteriendichte Filter, wie Berkefeld-, Chamberland-, Reichel- und Pukall-Filter, passiert.

Glyzerin-Resistenz. Das Pm.-Virus nähert sich mit dieser Eigenschaft noch mehr dem Erreger der Hundswut, mit dem wir es schon wiederholt in Parallele setzten, ja es scheint sogar viel leichter filtrierbar als dieser zu sein. Es lag nahe, zu prüfen, ob es nicht noch andere Eigenschaften mit dem Lyssa-Erreger teilt. In diesem Sinne muß vor allem die auffallende Glyzerinwiderstandsfähigkeit des Virus hervorgehoben werden. Den ersten Beitrag in dieser Richtung lieferten wohl Landsteiner und Levaditi, die ihr erstes mit Erfolg auf einen Schimpansen übertragenes Virus die Reise von Wien nach Paris in 33 % Glyzerin hatten machen lassen und nach viertägigem Aufenthalt in dieser Flüssigkeit mit Erfolg verimpften. Wir selbst hatten — allerdings mehr unfreiwillig — besonders reichliche Gelegenheit, die Frage der Glyzerinwiderstandsfähigkeit des Virus zu bearbeiten, weil wir mit unseren bescheidenen Mitteln nicht immer in der Lage waren, direkt von Affe zu Affe frisch die Rückenmarkssubstanz zu verimpfen, sondern versuchen mußten, durch Glyzerinkonservierung das Virus uns lebensfähig zu erhalten. Ich gebe im nachfolgenden unsere sämtlichen mit Glyzerinkonservierung ausgeführten Infektionsversuche in tabellarischer Form, getrennt für die einzelnen Virusstämme, wieder (s. S. 86):

Es geht aus vorstehenden Versuchen hervor, daß in 50 % Glyzerin sich das Virus mindestens 91 Tage (siehe Affe 46, 59 und 61) hält, daß wir aber die Grenze der Haltbarkeit damit noch nicht erreicht haben.

Virus Nr. 11.

Konserviert in 50 % Glycerin.

Affenpassage	Affe Nr.	Infektionsmodus	Dauer der Glycerin-Konservierung	Dauer des Inkubationsstadiums	Dauer der zum Tode führenden Krankheit
Original-Virus	44	ic. und ip.	95 Tage	12 Tage	Abortive Poliomyelitis?
III.	23	do.	14 „	5 $\frac{1}{3}$ „	3 Tage.
III.	46	do.	91 „	8 „	5 „
V.	47	do.	24 „	9 „	Überlebt.
V.	48	do.	24 „	9 „	2 Tage.
V.	58	ic.	78 „	10 „	2 „
V.	59	do.	91 „	10 „	Überlebt.
V.	61	do.	91 „	4 „	1 $\frac{1}{2}$ Tage.
VI.	56	ic. und ip.	30 „	13 „	9 Tage.

Virus Nr. 12.

Konserviert in 50 % Glycerin.

Affenpassage	Affe Nr.	Infektionsmodus	Dauer der Glycerin-Konservierung	Dauer des Inkubationsstadiums	Dauer der zum Tode führenden Krankheit
Original-Virus	21	ic. und ip.	31 Tage	9 Tage	2 $\frac{1}{2}$ Tage.
II.	29	ic.	8 „	8 „	7 „
II.	27	do.	31 „	8 „	4 „
II.	37	do.	31 „	6 „	Überlebt.
II.	38	do.	31 „	8 „	2 $\frac{1}{2}$ Tage.
II.	40	ic. und ip.	33 „	7 „	Überlebt.
III.	43	do.	8 „	9 „	Abortive Poliomyelitis.
III.	42	ic.	10 „	10 „	1 $\frac{1}{2}$ Tage.
III.	35	ic. und ip.	20 „	15 „	11 „
V.	49	ic.	24 „	12 „	Überlebt.

Virus Nr. 6.

Konserviert in konzentriertem Glycerin.

Affenpassage	Affe Nr.	Infektionsmodus	Dauer der Glycerin-Konservierung	Dauer des Inkubationsstadiums	Dauer der zum Tode führenden Krankheit
I.	19	ic. und ip.	59 Tage	10 Tage	5 Tage.
I.	45	do.	142 „	5 $\frac{1}{2}$ „	1 Tag.

Denn wenn nach der Impfung des Affen 44 mit einem 95 Tage lang konservierten Virus es nur zu einer zweifelhaften Erkrankung kommt, so ist das wohl weniger auf das Virus als auf eine ungewöhnliche natürliche Widerstandsfähigkeit des betreffenden Versuchstieres zurückzuführen. Die Versuche mit Virus 6 beweisen sogar, daß eine 142 Tage lange Konservierung in unverdünntem Glyzerin die Virulenz des Virus nicht aufhebt, ja nicht einmal vermindert. Weiterhin bestehen offenbar auch keine Unterschiede in der Glyzerinwiderstandsfähigkeit zwischen dem direkt vom Menschen gewonnenen Virus und dem Passagevirus. Die mit Virus 11 und 12 angestellten Versuche zeigen, daß das Virus der V. und VI. Affenpassage sich in Glyzerin ebenso haltbar erweist wie das Originalvirus (vgl. besonders Affe Nr. 59 und 61).

Die Resultate dieser Versuche entsprechen auch denen von Landsteiner und Levaditi, welche aber die meinigen insofern ergänzen, als sie die Glyzerinkonservierungsversuche in 33 % Glyzerin anstellten. Sie stellten fest, daß eine 7 tägige, 9 tägige und 22 tägige Glyzerinkonservierung die Virulenz nicht schädigt. Auch Flexner und Lewis haben die Glyzerinhaltbarkeit des Virus festgestellt.

Die Tatsache der Glyzerinhaltbarkeit des Virus ist von einer gewissen praktischen Bedeutung; zunächst zur Erleichterung der experimentellen Arbeiten insofern, als man nicht gezwungen ist, stets frisch von Affe zu Affe zu verimpfen, sondern, ohne Verlust des Virus befürchten zu müssen, sich dasselbe lange Zeit hindurch in Glyzerin konservieren kann. Auch für Versendungen des Virus kann man sich diese Glyzerinhaltbarkeit zunutze machen. Größere Bedeutung wird ihm vor allem aber zukommen, wenn es sich um die Aufklärung ätiologisch nicht sicherer und auf Heine-Medinsche Krankheit verdächtiger Erkrankungen handelt. In diesem Fall kann man das Virus sich in — am besten 50 % — Glyzerin so lange konservieren, bis man sich Affen beschafft hat. Auch für eventuell mit Bakterien verunreinigtes Material kann man die Glyzerinkonservierung mit Erfolg heranziehen, da in 50 % Glyzerin die Bakterien allmählich zugrunde gehen.

Einfluß niedriger und hoher Temperatur. Aus mehrfachen Gründen interessiert uns sodann das Verhalten des Pm.-Virus gegenüber verschiedenen Temperatureinflüssen. Zum Verhalten des Virus gegen niedrige Temperaturen bildet die oben wiedergegebene Tabelle über unsere Glyzerinkonservierungsversuche ebenfalls einen Beitrag: denn wir hatten unsere glyzerinkonservierten Präparate sämtlich vor Licht geschützt und bei Eisschranktemperatur aufbewahrt. Wir können somit aus den oben niedergelegten Versuchsergebnissen gleichzeitig den Schluß ziehen, daß Eisschranktemperatur (ca. + 4° C)

das Virus nicht zu schädigen vermag, wenigstens wenn es gleichzeitig in Glycerin konserviert wird. Ohne Glycerinzusatz fanden Flexner und Lewis ein Virus bis zu 50 Tagen bei Eisschranktemperatur voll-virulent, und selbst völlige Verschimmelung der virushaltigen Rückenmarksstücke hatte die Virulenz nicht vermindert. Weiterhin haben Flexner und Lewis ein bei — 2 bis — 4° konserviertes Virus bis zu 40 Tagen virulent gefunden. Leiner und v. Wiesner stellten fest, daß das in einer Kältemischung zum Gefrieren gebrachte und in diesem Zustand 4 Stunden lang aufbewahrte und dann intrazerebral injizierte Virus sich virulent erwies (12 Tage Inkubationszeit, nur wenig ausge-dehnte Lähmungen). Landsteiner und Levaditi zitieren einen Versuch, in dem sogar 11 Tage lang in gefrorenem Zustand aufbewahrtes Virus sich noch virulent erwies (6 Tage Inkubationszeit, Lähmung der hinteren Extremitäten, Überleben des Tieres).

Aus allen diesen Untersuchungen geht hervor, daß gegen niedrige Temperaturen der Erreger der Heine-Medinschen Krankheit wenig empfindlich ist, eine Tatsache, die für epidemiologische Fragen, wie wir später sehen werden, einige Bedeutung hat.

Über die Haltbarkeit des Virus bei mittleren Temperaturen liegen ebenfalls einige mehr zufällig gemachte Beobachtungen vor. So fanden Landsteiner und Levaditi, daß bei ihren Versuchen, das Pm.-Virus nach dem Pasteurschen Verfahren der Herstellung von Hundswutvakzins abzuschwächen, ein 9 Tage lang bei 22° gehaltenes Virus sich sehr virulent erwies, und gelegentlich seiner Seite 41 erwähnten „Kulturversuche“ des Pm.-Virus stellte Levaditi fest, daß sich das Virus bei 37° mindestens 15 Tage zu erhalten vermag.

Um so empfindlicher scheint das Virus zu sein, wenn die Temperaturen noch etwas höher gewählt werden. Wir selbst haben hierüber systematische Untersuchungen angestellt, die im folgenden kurz skizziert sein mögen.

Versuch 1. Affe 32 erhält am 7. II. 1910 0,5 ccm einer 5 proz. $\frac{1}{2}$ Stunde auf 45° erhitzten Gehirn-Rückenmarks-Emulsion von Affe 24 (Virus Nr. 12, II. Affenpassage) intrazerebral. Am 15. II. Parese der hinteren Extremitäten, die in den ersten Tagen noch zunimmt, vom 21. II. ab aber deutlich zurückgeht. Seit 12. III. 1910 ist nichts mehr von Lähmungen zu bemerken. (Kontrollaffe Nr. 29, am gleichen Tage mit 0,35 ccm unerhitzten Virus, im übrigen aber in gleicher Weise geimpft, erkrankt am 13. II. an Lähmung und verendet unter fortschreitender Lähmung am 15. II.) Genaues Protokoll s. S. 66.

Versuch 2. Affe 51 wird am 25. IV. 1910 intrazerebral injiziert mit 0,5 ccm 5 proz. $\frac{1}{2}$ Stunde auf 50° erhitzter Emulsion des Virus von Affe 36 (Virus Nr. 11, V. Affenpassage). Der Affe bleibt dauernd gesund.

(Dasselbe Virus, allerdings an einem anderen Tage — 31. V. 1910 —

unerhitzt injiziert, erweist sich hochvirulent. — Siehe Protokoll des Affen 58 Seite 104).

Versuch 3. Affe 26 erhält am 25. I. 1910 0,5 cem 10 proz. $\frac{1}{2}$ Stunde auf 55° erhitzter Gehirn-Rückenmarks-Emulsion von Affe 21 (Virus Nr. 12, I. Affenpassage) intrazerebral. Bleibt dauernd gesund. (Affe 24, der am gleichen Tage mit der gleichen aber unerhitzten Emulsion intrazerebral geimpft war, erkrankt am 4. Tage an Lähmungen der hinteren Extremitäten. Tod am 5. Tage. Typischer histologischer Befund.)

Es ist also das $\frac{1}{2}$ Stunde auf 45° erwärmte Virus bei intrazerebraler Injektion noch virulent, anscheinend aber etwas abgeschwächt, $\frac{1}{2}$ Stunde lang auf 50° oder 55° erhitztes Virus erwies sich bei intrazerebraler Infektion avirulent.

Mit diesen Feststellungen stimmen Erfahrungen von Leiner und v. Wiesner überein, die nach einstündigem Erwärmen auf 50° das Virus abgetötet fanden und ebenso nach 15 Minuten bzw. 20 Minuten langem Erwärmen auf 60°. Die Beobachtung Leiners und v. Wiesners, die ein 2 Stunden lang auf 35° erwärmtes Virus nicht mehr infektiös fanden, ist wohl nur zufällig und mehr auf das besondere Verhalten des Tieres zu beziehen; wenigstens sprechen dafür die zitierten Feststellungen Levaditis über längere Haltbarkeit des Virus sogar bei 37° und meine eigenen Erfahrungen über die Einwirkung der Erwärmung auf 45°. Flexner und Lewis geben an, daß $\frac{1}{2}$ stündiges Erwärmen auf 45°—50° dem Virus die Infektiosität nimmt, eine Beobachtung, die also mit unseren eigenen Feststellungen ungefähr übereinstimmt.

Resistenz gegen Austrocknung. Etwas auseinander gehen die Angaben über das Verhalten des Virus gegen Austrocknung. Ich selbst habe in dieser Richtung folgenden Versuch angestellt.

Affe Nr. 36 (*Macacus rhesus*) wird infiziert am 26. II. 1910 mit einer Emulsion des Virus Nr. 11. Das Virus war in Form eines im Vakuum getrockneten Affenrückenmarks vom 29. I. ab — also 28 Tage lang — vor Licht geschützt bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden. Der Affe 36 erkrankte nach 13 tägigem Inkubationsstadium mit einer Parese der rechten vorderen Extremität und der beiden hinteren Extremitäten. Am 13. III. bestand völlige Lähmung der hinteren Extremitäten, am 14. III. schwere allgemeine Lähmung. Tot am 15. III. Pathologisch-histologischer Befund typisch.

Es hat sich also das Virus in Form eines in toto im Vakuum getrockneten Affenrückenmarks 28 Tage lang vollvirulent gehalten. Dem entsprechen auch Angaben anderer Autoren. So fanden Flexner und Lewis 7 Tage lang über *Kali causticum* getrocknetes Virus vollvirulent, und Landsteiner und Levaditi, die nach dem Pasteurschen Verfahren über *Kali causticum* aufgehängtes Rückenmark 9 Tage, in einem anderen Versuch sogar 24 Tage lang bei 22° hielten, fanden es ebenfalls noch virulent und heben den bemerkenswerten

Unterschied hervor, der in dieser Richtung zwischen dem Erreger der Heine-Medinschen Krankheit und dem Erreger der Hundswut besteht. In einem zweiten Versuch fanden Landsteiner und Levaditi eine anscheinend in dicker Schicht im Vakuum eingetrocknete Emulsion virulenten Rückenmarks, die sie 15 Tage im Trockenzustand bei Zimmertemperatur aufbewahrt hatten, vollvirulent.

Im Gegensatz zu diesen übereinstimmenden Angaben haben Leiner und v. Wiesner beobachtet, daß eine nur 4 Stunden lang bei 37° im Brutschrank in dünner Schicht angetrocknete Masse virulenten Rückenmarks durch die Trocknung avirulent geworden war. In einem anderen Versuch ließen sie dünn ausgebreitete Rückenmarksemulsion durch 24 Stunden hindurch bei Zimmertemperatur langsam eintrocknen und verimpften das aufgeschwemmte Virus ohne Erfolg. (Leider fehlen Angaben darüber, ob sich das Ausgangsmaterial vor der Trocknung für Affen virulent erwies.) Leiner und v. Wiesner wollten mit ihren Versuchen tunlichst die Bedingungen nachahmen, wie sie eventuell unter natürlichen Verhältnissen vorkommen. Es ist in der Tat möglich, daß in dünner Schicht das Virus der Trocknung weniger widersteht, und von diesem Gesichtspunkt aus verdienen die Versuche über die Widerstandsfähigkeit des Virus gegen Trocknung eine spätere Wiederholung und Ergänzung.

Verhalten gegen Desinfizientien. Die aus mehrfachen Gründen, speziell für Fragen der Prophylaxe, wichtigen Versuche über das Verhalten des Pm.-Virus gegenüber desinfizierend wirkenden Chemikalien habe ich selbst in größerem Umfang nicht anstellen können. Ich habe lediglich die Einwirkung des Formalins auf das Pm.-Virus untersucht, und zwar nicht durch direkte Vermischung, sondern in einem Zimmer-Desinfektionsversuch, der später bei der hygienischen Bekämpfung der Seuche genauer beschrieben werden soll. Vollvirulentes Pm.-Trockenvirus wurde in diesem Falle durch das Formalin abgetötet. — Die ausgedehntesten Untersuchungen über Beeinflussung des Virus durch Chemikalien sind wohl durch Landsteiner und Levaditi ausgeführt worden. So prüften sie zunächst den Einfluß von Mentholöl und von einem Pulver, zusammengesetzt aus Menthol, Salol und Borsäure: 2 ccm einer virulenten Virusemulsion wurden vermischt mit 0,5 ccm 1 % Mentholöls, geschüttelt und während 2 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Ein mit 0,5 ccm der Mischung intrazerebral geimpfter Affe zeigte nur vorübergehende leichte Erscheinungen, während der Kontrollaffe nach einer Inkubation von 4 Tagen an schwerer Lähmung nach 6 Tagen verendete. — In einem zweiten Versuch wurden 2 ccm der gleichen Emulsion mit 0,05 g des Mentholpulvers (0,2 g

Menthol, 5 g Salol, 20 g Borsäure) vermischt, geschüttelt und 2 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Auch der hiermit geimpfte Affe zeigte nur vorübergehende Erscheinungen.

Thymol in 2⁰/₀₀ wäßriger Lösung, zu gleichen Teilen mit einer Virusemulsion vermischt, ergab nach einstündigem Kontakt mit dem Virus bei 37° keine Abschwächung des Erregers. Dagegen vernichtete ein 2⁰/₀₀ Lösung von Kaliumpermanganat, die 1 Stunde in einer Mischung mit gleichen Teilen Virusemulsion bei 37° gehalten war, das Virus. Im Verhältnis von 1 : 5 verdünntes (also 6 %) Perhydrol Merck tötete in Mischung mit gleichen Teilen Virusemulsion nach 45 Minuten langem Kontakt mit derselben bei 37° das Virus. Flexner und Lewis fanden, daß schon 1 % Wasserstoffsuperoxyd genügt (Dauer des Kontaktes?), um das Virus zu vernichten.

Die durch die Feststellungen Landsteiners und Levaditis ermittelte Tatsache, daß insbesondere Kaliumpermanganat und Wasserstoffsuperoxyd den Erreger der Heine-Medinischen Krankheit zu vernichten vermögen, ist, wie wir später sehen werden, für die persönliche Prophylaxe von einiger Bedeutung.

Die Wirksamkeit der Karbolsäure gegenüber dem Pm-Virus prüfte in ausgedehnten Untersuchungen Kraus. Er fand zunächst, daß fein verteilte, am besten papierfiltrierte Virusemulsion leichter abzutöten ist als unfiltrierte, in der gröbere Partikel von Gehirn-Rückenmarksubstanz vorhanden sind, das Virus einschließen und es so vor der Wirkung des Phenols schützen können. In Kontakt mit filtrierter homogener Emulsion schwächte 0,5 %ige Karbolsäure nach 5 Tagen das Virus ab, in manchen Fällen vernichtete sie es. 1 %ige Karbolsäure tötete unter den gleichen Bedingungen nach 1 bis 3 tägigem Kontakt das Virus nicht ab, wohl aber sicher durch eine 4—5 tägige Einwirkung.

Haltbarkeit des Virus im Tierkörper. Zu der Frage, wie lange sich dem Organismus des Affen injiziertes lebendes Pm.-Virus lebensfähig und virulent in ihm erhält, kann ich selbst nur wenige Beiträge liefern, da ich in der Regel nur Gehirn-Rückenmarks-Emulsion von akut verendeten Affen als Ausgangspunkt weiterer Passagen benutzte. Ich will hier nur summarisch mitteilen, daß auch das Rückenmark der erst nach 4 tägiger Krankheit verendeten Affen sich noch vollvirulent erwies. Wie lange aber gelegentlich sich das Virus im Organismus erhalten kann, bewies die Verimpfung von einer Gehirn-Rückenmarks-Emulsion des Affen Nr. 11 (vgl. S. 80), der am 8. XII. 1909 intrazerebral infiziert war, am 20. XII. mit Lähmungen erkrankte, die dann allmählich zurückgingen, am 9. I. aber offenbar an einem Rezidiv erkrankte, das

am 11. I. zum Tode führte. Das histologisch akute poliomyelitische Veränderungen aufweisende Rückenmark erwies sich bei der Weiterimpfung auf frische Affen vollvirulent. Es hätte also in diesem Fall 33 Tage nach der Infektion sich noch virulentes Virus im Rückenmark des geimpften Affen befunden. Mit dieser Beobachtung stimmt auch ein Befund von Leiner und v. Wiesner überein, welche bei einem seit 24 Tagen kranken Affen noch vollvirulentes Virus im Rückenmark nachweisen konnten. Immerhin ist es nicht unwahrscheinlich, daß derartige Beobachtungen nicht das Gesetzmäßige darstellen, wie denn überhaupt Rezidive bei Affen selten sind, und ich selbst nur den einen oben geschilderten Fall beobachten konnte. In einem anderen Fall fanden nämlich Leiner und v. Wiesner das Rückenmark eines seit 6 Tagen an Lähmungen erkrankten Affen nicht mehr virulent, wenigstens blieb der damit geimpfte Affe während einer sich über 24 Tage erstreckenden Beobachtung frei von Lähmungserscheinungen. Landsteiner und Levaditi sahen, daß am 4. Tage nach Beginn der Lähmung sich das Affenrückenmark noch virulent erwies, daß dagegen 39—45 Tage später lebensfähiges Virus verschwunden war.

Wir können somit aus den spärlichen Untersuchungen über die Haltbarkeit des Virus im Affenkörper keine zuverlässigen Schlußfolgerungen ziehen, und in dieser Richtung bleibt künftigen Forschungen noch ein wichtiges Arbeitsfeld. Landsteiner und Levaditi nehmen an, daß wohl in der Regel das Virus verschwindet wenn das akute Lähmungsstadium überwunden ist, daß aber gelegentlich Ausnahmen vorkommen mögen.

Außerhalb des Zentralnervensystems scheint das Virus haltbarer zu sein. Wenigstens fanden nach einer Mitteilung Flexners die amerikanischen Autoren Osgood und Lukas die Rachenschleimhaut bei einem intracerebral geimpften Affen noch nach 6 Monaten virushaltig, während aus dem Zentralnervensystem das Virus schon verschwunden war, bei einem anderen Affen waren 8 Wochen nach der intrazerebralen Infektion Gehirn-, Rückenmark und Nasenrachenschleimhaut noch infektiös.

Veränderung des Virus durch Tierpassage. Von großem Interesse ist weiter die Frage, ob nicht das Virus durch die fortgesetzte Affenpassage irgend eine Änderung seiner biologischen Eigenschaften erleidet. Auch in dieser Richtung liegt noch kein allzu reiches Material vor. Meine eigenen Erfahrungen lehren zunächst, daß gegenüber dem Glyzerin das Passagevirus sich nicht anders verhält wie das Ausgangsvirus, sowie ferner, daß auch in der Virulenz, d. h. in der krankmachenden Energie, gegenüber Affen nach intrazerebraler Infektion sich keine gesetzmäßigen Differenzen zwischen Originalvirus und Passagevirus haben nachweisen

lassen. Auch Leiner und v. Wiesner geben an, in „vielen“ Generationen keine Abschwächung des Virus beobachtet zu haben. Flexner und Lewis, die ihre Virusstämme wohl die zahlreichsten Affenpassagen haben durchmachen lassen, haben sogar den Eindruck gewonnen, daß die Virulenz für den Affen erhöht, zum mindesten konstanter ist. Diese größere Konstanz in der Infektiosität des Virus kommt einmal zum Ausdruck in einer höheren Letalität der geimpften Affen, in einer größeren Morbidität der intrazerebral geimpften Tiere (100 % beim Passagevirus, 75 % beim Ausgangsvirus) und endlich in einer größeren Konstanz in der Dauer des Inkubationsstadiums. Es erinnern diese Beobachtungen an die Erfahrungen bei der Hundswut, wo, wie Pasteur gezeigt hat, das Lyssavirus durch fortgesetzte Kaninchenpassagen auch eine höhere Virulenz für das Kaninchen gewinnt, insofern als es prompter und mit kürzerem Inkubationsstadium bei intrazerebraler Injektion wirkt. Wir wissen aber heute, daß man nur *cum grano salis* von einer Virulenzerhöhung dieses Passagevirus sprechen kann, da es bei subkutaner Einverleibung sich im Gegenteil unschädlicher erweist. Es wird also bei der Lyssa durch fortgesetzte Kaninchenpassagen eine eigenartige biologische Umstimmung des Virus bewirkt, und wir sind heute geneigt, in dieser biologischen Umstimmung das wesentliche Prinzip der Pasteurschen Hundswutschutzimpfung zu erblicken. Die Beobachtungen von Flexner und Lewis machen es nun nicht unwahrscheinlich, daß durch die fortgesetzten Affenpassagen auch eine gewisse Umstimmung des Pm.-Virus erzielt wird, indem es sich auch in eine Art „Virus fixe“ umwandelt, wie sich das durch die größere Konstanz von Inkubationsdauer, Morbidität und Letalität kundgibt, und es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, ob nicht eventuell an einem derartigen Passagevirus gewisse Änderungen im Vergleich zu dem Ausgangsvirus auch mit anderen Methoden noch nachgewiesen werden können.

Weiterhin weisen Flexner und Lewis auf einen Punkt hin, der ebenfalls für die Frage einer qualitativen Änderung des Virus bei Übertragung auf den Affenkörper nicht ohne Bedeutung ist. Sie nehmen an, daß der plötzliche Übergang vom Menschen auf den Affen („Wirtswechsel“) doch von eingreifender Bedeutung für das Virus sein müsse, da erfahrungsgemäß das Virus bei seiner Übertragung oft zugrunde geht. Hierfür sprechen bis zu einem gewissen Grade auch meine Erfahrungen, indem ich, wie auf S. 59 ausgeführt ist, von den 5 Originalstämmen nur 3 im Affen zur Haftung bringen und mit Erfolg weiter verimpfen konnte. Wir müssen also durchaus an die Möglichkeit denken, daß bei der Übertragung auf den Affen eine biologische Umstimmung des Virus stattfindet. Der bisherige Stand der Forschung aber läßt irgend-

welche bestimmte Urteile in dieser Richtung noch nicht zu. Auch hier bleibt also künftigen Forschungen noch ein wichtiges Arbeitsgebiet offen.

4. Andere Tierarten als Versuchstiere für die Poliomyelitisforschung.

Empfänglichkeit verschiedener Versuchstiere. Es wäre außerordentlich erwünscht, wenn wir den Affen durch ein leichter zu haltendes, weniger anderen Schädlichkeiten ausgesetztes und weniger teures Versuchstier ersetzen könnten. Meine eigenen Erfahrungen in dieser Richtung erstrecken sich, wenn ich einmal von dem nachher besonders zu behandelnden Kaninchen absehe, auf weiße Mäuse, Meerschweine, Schafe, Ziegen und Hunde, bei denen ich auch bei Verwendung des für den Affen als optimal erkannten intrazerebralen Infektionsmodus keinerlei Krankheitserscheinungen auslösen konnte, die mit der poliomyelitischen Infektion in Verbindung zu bringen waren. Es erwiesen sich in sämtlichen Versuchen die eingespritzten Gehirn-Rückenmarks-Emulsionen für die genannten Tierarten völlig avirulent, während die zur Kontrolle mitgeimpften Affen prompt in typischer Weise erkrankten. Andere Untersucher (Leiner und v. Wiesner, Landsteiner und Levaditi, Krause und Meinicke, Flexner und Lewis) hatten dieselben negativen Resultate. Flexner und Lewis haben ohne Erfolg die Untersuchungen auch auf Schweine, Pferde, Rinder und Katzen ausgedehnt, die sie wochenlang nach der Infektion beobachteten, ohne jemals Lähmungen zu sehen. Leiner und v. Wiesner haben ebenso wie auch Landsteiner und Levaditi speziell an jungen Hunden erfolglos versucht, das Virus durch intrazerebrale und intraperitoneale Einspritzung zum Haften zu bringen. Weiterhin haben sich nach den Untersuchungen der gleichen Autoren sowie auch nach denen von Krause und Meinicke junge Hühner und Tauben unempfindlich erwiesen. Es geht also aus allen diesen Untersuchungen mit großer Sicherheit hervor, daß alle die genannten Tierarten für den Erreger der Heine-Medinschen Krankheit unempfindlich sind. Diese negative Feststellung ist von Wert zur Beurteilung der vielfach gemachten Annahme, daß Lähmungskrankheiten bei Tieren — insbesondere bei Hunden und Hühnern — in ätiologischen Zusammenhang mit dem Auftreten epidemischer Kinderlähmung zu bringen sind.

Ältere Kaninchenversuche. Umstritten ist dagegen die Rolle, die dem Kaninchen als Versuchstier für die Pm.-Forschung zukommt. Das

Kaninchen ist auch das erste Versuchstier gewesen, an dem man experimentell durch Verimpfung von Organmaterial an Lähmung verendeter Kinder die Erkrankung zu erzeugen versuchte. Die ersten in dieser Richtung ausgeführten Untersuchungen stammen von Bülow - Hansen und Harbitz (1899). Sie übertrugen Rückenmarksemulsionen sowie Liquor cerebrospinalis an Poliomyelitis verendeter Individuen auf Kaninchen (auch Mäuse), wobei sie als Infektionsmodus u. a. auch die direkte intraspinalen Injektion wählten. Die Versuche hatten aber durchweg negative Resultate. Ebenso erfolglos verliefen mit Liquor cerebrospinalis poliomyelitischer Individuen bei Kaninchen ausgeführte Infektionsversuche von Guinon und Rist (1903). Positive Resultate bei Kaninchen werden zuerst mitgeteilt in einer Arbeit von Pasteur, Foulerton und Maccormac (1908). Sie verimpften die Cerebrospinalflüssigkeit in einem Fall von Poliomyelitis, und zwar 11 Tage und 4 Wochen nach Beginn der Erkrankung, auf Kaninchen, die sie teils subkutan, teils intraperitoneal, teils intrazerebral injizierten. Mehrere dieser Impftiere haben längere Zeit nach der Impfung Lähmungen gezeigt, und nach den Angaben der genannten Autoren ist es durch Verimpfung der Spinalflüssigkeit dieser Kaninchen auf weitere Kaninchen wiederum in einigen Fällen zu Lähmungen gekommen, während die Übertragung auf eine dritte Generation versagte. Die histologische Untersuchung des Rückenmarks eines der gelähmten Kaninchen ergab keinerlei für Poliomyelitis charakteristische Veränderungen.

Kaninchenversuche von Krause und Meinicke. Die Versuche der genannten englischen Autoren, welche in der Tat gewisse Hoffnungen bezüglich der experimentellen Erzeugung der Poliomyelitis beim Kaninchen erwecken konnten, wurden dann erneut aufgenommen durch Krause und Meinicke, die die im Sommer 1909 in Westfalen beobachtete große Kinderlähmungsepidemie zum Gegenstand ihrer Studien machten. Mit einem durch Lumbalpunktion oder gelegentlich von Autopsien gewonnenen Material impften Krause und Meinicke Kaninchen auf verschiedenem Wege (intraperitoneal, intravenös und subdural), und zwar verimpften sie nach ihrer Angabe „stets große Dosen“. Ein großer Teil ihrer Impftiere erkrankte nach der Impfung, und es war nach den Beobachtungen von Krause und Meinicke „eine gewisse Gesetzmäßigkeit im Termin des Krankheitsbeginnes, in der Art der Krankheitssymptome und dem Zeitpunkt des Todes in einzelnen Fällen nicht zu verkennen“. „Der Tod trat unter eigenartigen Symptomen ein, die auf eine Erkrankung des Zentralnervensystems schließen lassen.“ Über histologische Untersuchungen bei den toten Kaninchen berichten Krause und Meinicke in ihrer ersten Arbeit nichts. Ihr erster Bericht

enthält weiter die bemerkenswerte Behauptung, daß neben Gehirn und Rückenmark an Poliomyelitis verendeter Kaninchen auch Milzbrei, Blut und Liquor cerebrospinalis sich zur Übertragung geeignet erwiesen, d. h. die eben geschilderten eigenartigen Krankheitssymptome erzeugten.

Ergebnisse eigener Nachprüfungen. In meinen eigenen Untersuchungen hatte ich natürlich auch das Kaninchen neben den anderen genannten Tierarten in den Bereich meiner Untersuchungen gezogen. Meine ersten Untersuchungen führte ich an den in unserem Laboratorium gezüchteten Kaninchen (der sogenannten Landrasse) aus. Es handelte sich um ausgewachsene Tiere von 2000—3000 g. Ich wählte absichtlich aus gewachsene und an unsere Unterbringungsverhältnisse akklimatisierte Tiere, weil erfahrungsgemäß junge Kaninchen sehr leicht allen möglichen Sekundärinfektionen zum Opfer fallen. Inhalt und Resultate meiner ersten Untersuchungen waren folgende:

Versuch 1. Liquor cerebrospinalis, gewonnen durch Lumbalpunktion von einem 3 jährigen und seit 3 Wochen an Lähmungen erkrankten Kind, das sich bereits im chronischen Lähmungszustand befand, wurde 10 Tage lang zum Zweck einer „Anreicherung“ des Virus bei 37° im Brutschrank aufbewahrt und dann in einer Menge von 0,2 ccm je 2 Kaninchen intrazerebral injiziert. Beide Tiere blieben völlig gesund.

Versuch 2. Durch Lumbalpunktion gewonnene Flüssigkeit eines an ganz akuter, schwerer Kinderlähmung erkrankten, 24 Stunden später verendeten Kindes, das bei der Sektion typischen histologischen Befund aufwies, wurde in ähnlicher Weise wie die vorige Probe 7 Tage lang bei 37° angereichert und dann in der Menge von je 0,2 ccm auf 2 Kaninchen intrazerebral verimpft. Beide Tiere blieben völlig gesund.

Versuch 3. Eine Probe Liquor cerebrospinalis von demselben Fall, der in Versuch 1 untersucht wurde, aber 11 Tage später abgenommen, wurde 2 Kaninchen in der Menge von 0,2 ccm intrazerebral injiziert. Eines der Tiere starb am 28. Tage nach der Injektion an einer von einer Bißwunde am Bauch ausgegangenen Eiterung. An Gehirn und Rückenmark konnten histologisch keinerlei Veränderungen nachgewiesen werden. Das andere Tier blieb dauernd gesund. Ferner wurden von einem Berkefeld-Filter-Filtrat der gleichen Liquorprobe 2 Kaninchen (0,2 ccm) intrazerebral geimpft. Die Tiere blieben dauernd gesund. Endlich erhielt 1 Kaninchen 0,2 ccm Blut des gleichen Falles. Auch dieses Tier zeigte keinerlei Störungen.

Versuch 4. Lumbalflüssigkeit, gewonnen von einem 9 Monate alten, seit 7 Tagen an mittelschweren Lähmungen erkrankten Kinde, wurde in der Menge von 0,1 ccm an 2 Kaninchen intrazerebral verimpft. Die Tiere blieben dauernd gesund.

Das Resultat dieser „Vorversuche“ steht also in einem gewissen Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von Krause und Meinicke, die ja den Liquor cerebrospinalis zur Übertragung geeignet fanden, zumal wenn wir berücksichtigen, daß die von mir verimpften Lumbalflüssigkeitsproben zum Teil von schweren Fällen stammten. Der Versuch einer „Anreicherung“ bei Brutschranktemperatur kann, wie wir ja heute wissen, das Virus nicht geschädigt haben. Die durchweg negativen Resultate machten mich gegen die Beweiskraft der Krause-Meinickeschen Versuche skeptisch. Anderer-

seits aber bewiesen sie natürlich nichts gegen die Möglichkeit, daß das Kaninchen für das Pm.-Virus empfänglich ist und mit Erfolg für die Poliomyelitidforschung verwertet werden kann. Denn es war ja durchaus noch nicht sicher, daß der Liquor cerebrospinalis Virus enthielt, und wenn er es enthielt, ob dann eine genügende Menge des Erregers in ihm enthalten war.

Zu meinen weiteren Untersuchungen benutzte ich daher vor allem sicher poliomyelitisvirushaltiges Organmaterial, also Gehirn-Rückenmarks-Emulsionen an typischer Poliomyelitis verstorbener Menschen und Affen.

Versuch 5. Von der Stamm-Emulsion des Originalvirus Nr. 6 (vergleiche Seite 49) impfte ich 6 Kaninchen und zwar 2 Kaninchen intravenös (0,5 ccm), 2 Kaninchen intraperitoneal (0,5 ccm) und 3 Kaninchen intrazerebral (0,2 ccm). Alle diese Impftiere blieben völlig gesund, obwohl der gleichzeitig mit dem gleichen Material geimpfte Affe an akuter schwerer Poliomyelitis verendete, das verimpfte Material also vollvirulentes Virus in infektionstüchtiger Menge enthielt.

Auf Grund dieser Resultate glaubte ich in meiner ersten Mitteilung über meine ätiologischen Untersuchungen zur Vorsicht in der Beurteilung der beim Kaninchen erzielten Resultate mahnen zu dürfen. Erfahrungsgemäß ist das Kaninchen ein sehr empfindliches Versuchstier, das schon bei mancherlei ätiologischen Forschungen Anlaß zu Irrungen und Wirrungen gegeben hat und von den Franzosen nicht mit Unrecht als „animal capricieux“ bezeichnet wird.

Meine Zweifel vermehrten sich mit meinen weiteren Versuchen. Ich habe zunächst alle Originalvirusstämme, die ich auf S. 50—59 beschrieb, außer auf Affen gleichzeitig auch auf Kaninchen verimpft. Ich sehe aber von der Schilderung aller der Kaninchenversuche ab, die ich mit dem Virus der Fälle II und III angestellt habe, weil es auch nicht eindeutig gelang, bei dem Affen das Virus dieser Fälle zum Haften zu bringen. Ich will nur summarisch berichten, daß die Verimpfung des Originalvirus der Fälle II und III auf Kaninchen in keinem einzigen Falle zu Krankheit und Tod führte. Ich schildere also im folgenden eingehender lediglich diejenigen Experimente, in denen die Kontrollimpfung auf den Affen zu positivem Ergebnis führte.

Versuch 6. Originalvirus Nr. 11 (vgl. S. 57) wird verimpft auf 6 Kaninchen, und zwar auf 3 Kaninchen intraperitoneal und 3 Kaninchen intrazerebral. Die Emulsion war 5proz. hergestellt und wurde nach Absetzen größerer Partikel verimpft, und zwar 0,2 ccm intrazerebral und 3 ccm intraperitoneal. Sämtliche geimpften Kaninchen blieben gesund, während die gleichzeitig geimpften Affen Nr. a, b und Nr. 11 an typischen Lähmungen verendeten (vgl. S. 57).

Versuch 7. Als Infektionsmaterial dient eine 20proz. Emulsion des Originalvirus Nr. 12 (vgl. S. 59), die auf 6 Kaninchen verimpft wurde, und zwar 2 Kaninchen intrazerebral (0,2 ccm), 2 Kaninchen intraperitoneal (3,5 ccm) und 2 Kaninchen intravenös (2 ccm papierfiltrierte Emulsion).

Eines der intrazerebral geimpften Kaninchen verendete 23 Tage nach der Infektion an Pleuro-Pneumonie, ein intravenös geimpftes am 16. Tage nach der Infektion an nicht festzustellender Todesursache; an Gehirn und Rückenmark konnten keinerlei Veränderungen nachgewiesen werden (zufällig war übrigens am gleichen Tage mit diesem Kaninchen auch ein normales, nicht behandeltes Kaninchen verendet, ohne daß wir die Todesursache ermitteln konnten). Die übrigen Kaninchen blieben gesund. Die mit derselben Emulsion geimpften Affen Nr. 4 und 13 verendeten an typischer Poliomyelitis (vgl. S. 59).

Es war also in keinem Fall gelungen, mit dem direkt vom Menschen gewonnenen Pm.-Virus beim Kaninchen Krankheitserscheinungen hervorzurufen, die auf die Infektion mit dem Erreger der Heine-Medinschen Krankheit bezogen werden konnten. Die folgenden Untersuchungen betreffen Verimpfungen von Affenpassagevirus.

Versuch 8. Am 17. XII. werden mit einer 5 proz. Emulsion des Virus 11 (I. Affenpassage) 8 Kaninchen geimpft, und zwar 4 Tiere intraperitoneal (4 ccm) und 4 Tiere intrazerebral (0,2 ccm). Eines der intrazerebral geimpften Kaninchen verendete am 21. Tage nach der Infektion an Pleuro-Pneumonie. Alle übrigen blieben dauernd gesund. Die mit der gleichen Emulsion am gleichen Tage intrazerebral geimpften Affen Nr. 14 (genaues Protokoll S. 66) und 5 (genaueres Protokoll folgt S. 203) erkrankten nach 9 tägiger bzw. 7 tägiger Inkubation an Lähmungen und verendeten nach 3—4 tägigem Kranksein. Typischer histologischer Befund.

Versuch 9. Am 24. XII. werden mit einer 5 proz. Emulsion des Virus 11 (II. Affenpassage) 6 Kaninchen geimpft, und zwar 3 intravenös (2 ccm papierfiltrierter Emulsion) und 3 Kaninchen intrazerebral (0,2 ccm). Sämtliche Tiere blieben gesund. Ein am gleichen Tage mit derselben Emulsion intrazerebral geimpfter Affe (Nr. 15) erkrankt nach 8 tägigem Inkubationsstadium an Lähmungen und verendet nach 2 tägigem Kranksein. Typischer histologischer Befund.

Versuch 10. Am 28. XII. 1909 werden mit einer 5 proz. Emulsion des Virus Nr. 11 (II. Affenpassage) 5 Kaninchen intrazerebral (0,2 ccm) geimpft. Die Tiere blieben dauernd gesund. Mit der gleichen Emulsion wird intrazerebral geimpft der Affe 16; er erkrankt nach 6 tägigem Inkubationsstadium an Lähmungen und verendet am 5. I. 1910. Typischer histologischer Befund.

Ich glaubte auf diese meine Versuche, über die ich früher wegen ihrer Ergebnislosigkeit nur summarisch berichtet hatte, nunmehr ausführlicher eingehen zu müssen, da Krause und Meinicke in einer späteren Publikation (Deutsche med. Wochenschr. 1910, 14/15) Gründe zu haben glauben, „die Römerschen Versuche als Nachprüfungen nicht anzuerkennen“, und an anderer Stelle jedem Untersucher das Recht bestreiten, ihre Kaninchenversuche anders zu deuten, als sie selbst es getan haben, wenn nicht „einwandfreie Nachprüfungen“ stattgefunden haben. Meines Erachtens dürfen meine eben zitierten Versuche durchaus den Anspruch machen, als einwandfreie Nachprüfungen zu gelten. Krause und Meinicke haben scheinbar gemeint, ich hätte mich bei meiner Behauptung, daß die Krause-Meinickeschen Versuche „wohl eine andere Deutung erfahren müßen, als diese Autoren ge-

neigt sind, sie ihnen zu geben“, lediglich auf die Kaninchenversuche gestützt, die sich in meiner ersten Arbeit finden. Aus meiner zweiten Arbeit, die Krause und Meinicke zum Gegenstand ihres Angriffs machten, ist aber zu ersehen, daß ich insgesamt 3 Fälle menschlicher Poliomyelitis und 5 Fälle experimenteller Affenpoliomyelitis ohne Erfolg auf Kaninchen verimpft hatte, während gleichzeitige Verimpfung auf den Affen prompt zu Krankheit und Tod führte, also jene Versuche, über die ich eben ausführlich berichtet habe, und deren ausführliche Berichterstattung ich damals wegen ihrer Ergebnislosigkeit glaubte nicht nur unterlassen zu dürfen, sondern — aus begreiflicher Rücksicht auf den Leser — unterlassen zu müssen. In ihrer ersten Mitteilung haben Krause und Meinicke ganz allgemein angegeben, daß Kaninchen für das von ihnen bezeichnete Pm.-Material empfänglich sind, und keine Einschränkungen hinsichtlich des Alters der Impftiere und hinsichtlich ihrer Rasse gemacht. Wenn sie also auch aus diesem Grunde meine Nachprüfungen nicht anerkennen wollen, so übersehen sie, daß sie diese Kriterien für die Bewertung der Kaninchenversuche erst später geschaffen haben. Nur auf einen Punkt könnte ich vielleicht in der Tat nicht genügend geachtet haben und somit die Kritik Krauses und Meinickes berechtigt erscheinen. Krause und Meinicke haben in ihrer ersten Publikation ausdrücklich angegeben, daß die Kaninchen „mit sehr großen Dosen“ geimpft seien. Leider aber ist aus ihren Protokollen nicht zu ersehen, was sie unter großen Dosen verstehen. Und wenn sie später die intrazerebrale Infektionsmethode als ungeeignet verwerfen, weil sie nicht Applikation „sehr großer Dosen“ erlaube, so stehen damit Protokolle ihrer ersten Arbeit in Widerspruch, nach denen es Krause und Meinicke gelungen sein soll, durch intrakranielle Impfung die Kaninchen zu infizieren.

Ergebnisse anderer Untersucher. Sehr kompetente Untersucher wie Flexner und Lewis, Leiner und v. Wiesner, Landsteiner und Levaditi hatten ebenfalls gänzlich negative Ergebnisse in Versuchen, bei denen die gleichzeitig geimpften Affen prompt Lähmungen bekamen. Ebenso wenig erzielten später Eichelberg, Selter und Potpeschnigg bei der Verimpfung von Lumbalflüssigkeit auf Kaninchen einen Infektionserfolg. Krause und Meinicke werfen mir aber weiter vor, den Berichten von angeblich positiven Verimpfungen von Pm.-Material auf Kaninchen keine genügende Beachtung geschenkt zu haben, und verweisen in diesem Zusammenhang auf Untersuchungen von Bonhoff, Beneke und Dahm.

Bonhoff beobachtete, daß einige der von ihm mit Pm.-Material vom Menschen geimpften Kaninchen (3 Tiere) am 22. Tage nach der Impfung zugrunde gingen, daß sich aber histologisch keinerlei für Poliomyelitis charakteristische Veränderungen zeigten, und daß Weiterimpfungen von Gehirn, Rückenmark und Milz auf weitere Kaninchen kein Resultat gehabt haben, und meint schließlich von den erstgenannten drei, 22 Tage nach der Impfung eingegangenen Tieren: „Ich muß es vorläufig dahingestellt sein lassen, was die Todesursache bei diesen Tieren gewesen ist. Sie waren in gutem Ernährungszustande und ohne Verletzungen. Darin stimme ich Herrn Kollegen Römer bei, daß Erscheinungen, wie sie Krause und Meinicke beschrieben haben, bei unseren Kaninchen nie aufgetreten

sind. Speziell habe ich auch bei den drei eingegangenen Tieren nichts von Lähmungen beobachtet“. Ich glaube, daß die sehr reservierte Form dieser Mitteilung Bonhoffs mir mit Recht keine Veranlassung gab, meine Skepsis gegenüber der Deutung der Krause-Meinickeschen Resultate zu vermindern. Eher hätten schon die Befunde Benekes mich beeinflussen können, der bei 3 geimpften Kaninchen eigenartige Krankheitserscheinungen und schließlich Tod nach Impfung mit Pm.-Material beobachtete, jedoch das Rückenmark der verstorbenen Tiere frei von anatomisch nachweisbaren Veränderungen fand. Indes die weitere Tatsache, daß ich dasselbe Material, das Beneke und Bonhoff in ihren Untersuchungen verimpft haben, in ausgedehntem Maße für Affen- und Kaninchenimpfungen benutzte und dabei auch nicht ein einziges Kaninchen unter verdächtigen Erscheinungen erkranken sah, veranlaßte mich, die Beobachtungen Benekes und Bonhoffs nicht als Beweise für die Übertragbarkeit des Pm.-Virus auf das Kaninchen anzusehen, und ich kann hinzufügen, daß die genannten Autoren selbst durchaus nicht der Meinung sind, ihre von Krause und Meinicke als Stütze ihrer Behauptungen mit herangezogenen Beobachtungen als Beweise für die Übertragbarkeit des Erregers der Heine-Medinschen Krankheit auf das Kaninchen zu betrachten.

Die Beobachtungen Dahms endlich schienen mir wenig verwertbar, weil jede Mitteilung über histologische Befunde fehlt.

In den gleichen Abhandlungen zitieren nun Krause und Meinicke als Gewährsmänner für die Übertragbarkeit des Pm.-Virus auf Kaninchen auch Kraus und Levaditi, deren Untersuchungen eine „Bestätigung und Ergänzung“ ihrer Kaninchenversuche enthalten sollen.

Kraus, der anfangs mit intrazerebraler Verimpfung von Pm.-Virus bei Kaninchen niemals Infektionserfolg beobachtete, sah später ein intrazerebral geimpftes Kaninchen unter lyssaähnlichen Erscheinungen zugrunde gehen und konnte durch Verimpfung von Medulla und Gehirn dieses Kaninchens auf junge Kaninchen bei diesen wiederum Krankheitserscheinungen feststellen und kommt zum Schluß: „Nach dem Ergebnis dieser Versuche, die fortgeführt werden, scheint es, daß die Übertragbarkeit des Virus auf junge Kaninchen möglich ist.“ Kraus hebt aber ausdrücklich hervor, daß „histologisch die für Poliomyelitis so charakteristischen Veränderungen nicht nachgewiesen werden konnten“. Später ist Kraus auf Grund weiterer Beobachtungen wieder sehr skeptisch hinsichtlich der Bewertung der Kaninchenversuche geworden. Gelegentlich der Sitzung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin 1910 hob er hervor, daß alle seine Versuche, von den „infizierten“ Kaninchen aus Affen zu infizieren, völlig fehlgeschlagen seien. Unter nochmaligem Hervorheben der auch histologisch gänzlich negativen Befunde bei den Kaninchen hält Kraus es für durchaus nicht bewiesen, daß das Pm.-Virus auf das Kaninchen übertragbar ist, und mahnt ebenfalls zur Skepsis bei der Beurteilung von anscheinend erfolgreichen Impfversuchen bei Kaninchen.

Noch weniger bilden die Untersuchungen von Landsteiner und Levaditi eine „Bestätigung und Ergänzung“ der Krause-Meinickeschen Kaninchenversuche. Landsteiner und Levaditi berichten, daß alle ihre Versuche der Übertragung des Pm.-Virus auf das Kaninchen fruchtlos geblieben sind, ausgenommen ein einziger Fall: er betraf ein Kaninchen, das am 29. XI. 1909 intrazerebral mit Affenpassagevirus geimpft wurde und 24

Tage nach der Impfung ohne Lähmungssymptome gezeigt zu haben, verendete. Bei der histologischen Untersuchung des Rückenmarks fanden sich Veränderungen, die der Poliomyelitis des Menschen sehr ähnlich sahen. Allerdings waren, wie Landsteiner und Levaditi hervorheben, gerade die für die Menschen- und Affenpoliomyelitis so charakteristischen perivaskulären Infiltrate wenig entwickelt. Nach diesem Befund scheint es Landsteiner und Levaditi, daß in diesem einen Fall eine Infektion des Nervensystems des Kaninchens, ähnlich der des Menschen und des Affen, zustande gekommen ist. Wie weit entfernt die genannten Autoren aber sind, damit die prinzipielle Verwendbarkeit des Kaninchens für die Poliomyelitisforschung zuzugeben oder die Versuche von Krause und Meinicke als beweisend anzusehen, geht aus der ausführlichen Kritik hervor, die sie in ihrer letzten Arbeit (November 1910) der angeblichen Beweiskraft dieser Versuche zuteil werden lassen. Wir kommen darauf später noch zurück. Landsteiner und Levaditi sagen vorsichtig, daß es ihnen nur scheint, als ob in diesem einen Fall die Übertragung gelungen sei. In der Tat ist der Beweis dafür nicht vollkommen geliefert, weil anscheinend keine weitere Übertragung dieses anscheinend poliomyelitischen Kaninchenrückenmarks auf weitere Tiere und speziell auch nicht auf den Affen stattfand. Weiterhin halte ich gerade angesichts der Tatsache, daß dieses Kaninchen von Landsteiner und Levaditi das einzige Tier ist, bei dem halbwegs eindeutige poliomyelitische Veränderungen gefunden wurden, es für nicht ausgeschlossen, daß die gefundenen Läsionen gar nicht auf die künstliche Infektion mit Pm.-Virus zurückzuführen sind, sondern die Folge einer Spontanerkrankung darstellen. Es ist ja durchaus nicht unmöglich, daß es auch beim Kaninchen eine spontane Poliomyelitis gibt, in ähnlicher Weise, wie es nach den grundlegenden Untersuchungen von Joest und Degen bei Pferden für die seuchenhaft auftretende sogenannte Bornache Krankheit nachgewiesen ist.

Bis hierher können also die angeblich bestätigenden Untersuchungen anderer Autoren nicht als eine Bestätigung der Untersuchungsergebnisse und der Schlußfolgerungen von Krause und Meinicke angesehen werden. Mehr im Sinne der Versuche von Krause und Meinicke sprechen dagegen Experimente, die im Institut für Infektionskrankheiten in Berlin durch Lentz und Huntemüller angestellt wurden.

Lentz und Huntemüller erhielten aus Hagen durch Krause und Meinicke infizierte Kaninchen und Affen zugesandt, die ursprünglich mit Liquor cerebros spinalis, Gehirn-Rückenmark, Milz und Blut an Kinderlähmung verstorbener Individuen geimpft waren. Sie beobachteten, daß die so geimpften Kaninchen meist 7—11 Tage, manchmal allerdings auch erst später (2 Monate!) nach der Impfung zugrunde gingen, und daß von diesen Kaninchen aus wieder mit dem Material verschiedener Organe sowohl Kaninchen als auch Affen mit Erfolg infiziert werden konnten. Lentz und Huntemüller glauben in der Tat, die beobachteten Erscheinungen auf das Pm.-Virus, das ihnen von Hagen zugesandt war, beziehen zu dürfen.

Krause und Meinicke selbst bezeichneten dann in ihren neueren Arbeiten die Bedingungen näher, unter denen es mit einiger Sicherheit gelingt, positive Impfergebnisse beim Kaninchen zu erzielen. Diese sind:

1. Nicht jede Kaninchenrasse ist für das Pm.-Virus empfänglich, sondern nur ganz bestimmte, von Krause und Meinicke näher bezeichnete Rassen.

2. Nur junge Kaninchen von nicht zu hohem Gewicht sind empfänglich.

3. Nur mit „großen Dosen“ geimpfte Tiere zeigen die charakteristischen Erscheinungen. (Leider haben sogar in ihrer letzten Mitteilung Krause und Meinicke versäumt anzugeben, was sie unter „großen Dosen“ verstehen. Wenn dies wirklich ein so wichtiger Punkt ist, wäre es unseres Erachtens unumgänglich nötig gewesen, gewisse Anhaltspunkte über die Größe der geimpften Dosen in Form von Angaben über die Gewichtsmenge der Lumbalfüssigkeiten, Blutsorten und Organemulsionen zu geben.)

Erneute eigene Nachprüfungen. Im Hinblick auf die Untersuchungen von Lentz und Huntemüller sowie in Anbetracht der weiteren Tatsache, daß mit den eben erwähnten Einschränkungen durch Krause und Meinicke einige ganz neue Gesichtspunkte in die Diskussion der „Kaninchenfrage“ getragen wurden, habe ich in erneuten Kaninchenversuchen in Gemeinschaft mit Joseph den Wert des Kaninchens für die experimentelle Poliomyelitissforschung zu ergründen versucht.

Ich habe, da die Kritik von Krause und Meinicke sich ausschließlich gegen mich gerichtet hat, um eine ganz unparteiische Prüfung der Kaninchenfrage sicherzustellen, Herrn Dr. Joseph gebeten, sich von der Brauchbarkeit des Kaninchens als Versuchstier für die Poliomyelitissforschung ein ganz unbeeinflußtes Urteil zu verschaffen. Herr Dr. Joseph hat also die nachfolgend beschriebenen Versuche unabhängig von mir angestellt, ebenso haben wir unsere Beobachtungen der Impftiere gesondert registriert. Joseph wählte für seine Versuche möglichst im Sinne von Krause und Meinicke optimale Versuchsbedingungen: Als Versuchstiere dienten aus einwandfreier, zuverlässiger Zucht stammende, von einem erfahrenen Kaninchenzüchter gelieferte belgische Riesenkaninchen, die Krause und Meinicke als die geeignetste Rasse bezeichnen. Zu den nachfolgend aufgeführten Versuchen wurden ausschließlich junge Tiere verwandt, die unter unseren Augen heran-gewachsen waren, bis sie ein Gewicht von durchschnittlich 600 g erreicht hatten. Das Gewicht der in den nachfolgenden Versuchen beschriebenen Kaninchen schwankte zwischen 400 und 710 g. Die Tiere wurden stets gleichzeitig intraperitoneal und intravenös injiziert, also ein Applikationsmodus gewählt, den Krause und Meinicke als den am sichersten wirksamen bezeichnen. Die angewandten Dosen des Virus sind in den nachfolgenden Protokollen genauer verzeichnet. Wir haben im Gegensatz zu Krause und Meinicke einen quantitativen Ausdruck für die applizierten Dosen wenigstens versucht, indem wir die virushaltigen Organe in feucht abgewogenen Mengen verimpften. Als Virus dienten stets Gehirn-Rückenmarks-Emulsionen von an typischer Poliomyelitis verendeten Affen.

Versuch 11 vom 27. IV. 1910. Als Virus diente eine Gehirn-Rückenmarks-Emulsion von Affe 42 (Virus Nr. 12, IV. Affenpassage). Es werden geimpft 4 belgische Riesenkaninchen (946, 947, 948, 949) im Gewicht von 460 bis 530 g; und zwar erhalten sie 2 ccm einer durch Papier filtrierten 5 proz. Gehirn-Rückenmarks-Emulsion intravenös und 3 ccm derselben unfiltrierten Emulsion intraperitoneal. Am gleichen Tage erhält Affe 49 (*Macacus rhesus*) 0,6 ccm der gleichen Emulsion intrazerebral.

Folgeerscheinungen: Affe 49 gesund bis zum 9. V. Am 10. V. Parese der hinteren Extremitäten, rechts stärker als links, die in den nächsten Tagen etwas zunimmt. Vom 13. V. ab allmähliche Besserung, es bleibt aber noch lange Zeit eine starke Parese der hinteren Extremitäten bestehen. Später dann völlig erholt.

Kaninchen 946, 947 und 948 bleiben bei 4 Monate langer täglicher Beobachtung dauernd gesund. Kaninchen 949 erkrankt am 14. V. mit einer Lähmung der linken hinteren und der linken vorderen Extremität, die mit sehr wechselnder Intensität bestehen bleibt. Die Lähmungen betreffen dauernd nur die linken Extremitäten und sind deutlich spastischer Natur; so kann z. B. das linke Hinterbein kaum gebeugt werden. Das Tier wird zu diagnostischen Zwecken am 21. VI. getötet. Die Sektion ergibt makroskopisch keinerlei pathologischen Befund.

Herr Dr. Joseph hat sich die Mühe genommen, das Rückenmark dieses Tieres in Serienschnitten zu untersuchen und auch aus Medulla und Großhirn zahlreiche Stücke histologisch durchzumustern. Es konnten jedoch keinerlei für Poliomyelitis charakteristische Veränderungen bei dem Tier gefunden werden. Leider glückte es auch nicht, eine Ursache für die Lähmungen aufzufinden. In Anbetracht der Tatsache, daß eine spastische Hemiplegie vorlag, die wir beim Affen niemals beobachtet haben, und die auch Wickman in seinen reichen Erfahrungen beim Menschen niemals sah, gehen wir wohl nicht mit der Annahme fehl, daß die eigenartige Lähmung beim Kaninchen nicht auf die vorherige Impfung mit dem Pm.-Virus bezogen werden kann, jedenfalls nicht die Folge einer Poliomyelitisinfektion ist. Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, daß Lähmungen bei Kaninchen, die in Laboratoriumsstellungen gehalten werden, außerordentlich häufig und ätiologisch nicht immer erklärbar sind.

Versuch 12 vom 19. V. 1910. Als Virus diente eine Gehirn-Rückenmarks-Emulsion von Affe 48 (Virus Nr. 11, VI. Affenpassage). Der Infektion werden unterzogen die Kaninchen 943, 944, 945, 950, 951 und 952; und zwar werden sie infiziert mit 2 ccm einer 5 proz. durch Papier filtrierten Gehirn-Rückenmarks-Emulsion intravenös und gleichzeitig mit 3 ccm derselben unfiltrierten Emulsion intraperitoneal. — Der Affe 56 erhält 0,8 ccm derselben Emulsion intrazerebral und gleichzeitig 3 ccm intraperitoneal.

Sämtliche Kaninchen bleiben bei 4 Monate lang dauernder täglicher Beobachtung gesund; nie eine Spur von Lähmung oder sonstigem Kranksein beobachtet.

Affe 56 gesund bis zum 1. VI. Am 2. VI. vormittags Parese der vorderen Extremitäten, nachmittags auch deutliche Parese der hinteren Extremitäten. Am 3. VI. Lähmungen viel intensiver, am 4. VI. völlige Paralyse der linken hinteren und der rechten vorderen Extremität, starke Parese der rechten hinteren und der linken vorderen Extremität. 5.—7. Zustand unverändert. Am 8. VI. schwere allgemeine Paralyse. Tot gefunden am 10. VI. morgens. Histologischer Befund typisch.

Versuch 13 vom 31. V. 1910. Als Virus diente eine Gehirn-Rückenmarks-Emulsion von Affe 36 (Virus Nr. 11, V. Affenpassage). Der Infektion werden unterzogen die Kaninchen 953, 954, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962 und 963 sowie der Affe 58. Die Kaninchen werden infiziert mit 2 ccm 5 proz. durch Papier filtrierter Gehirn-Rückenmarks-Emulsion intravenös und 3 ccm der unfiltrierten Emulsion intraperitoneal. Der Affe 58 erhält 0,5 ccm der durch Papier filtrierten gleichen Emulsion intrazerebral.

Sämtliche Kaninchen bleiben bei 4 Monate lang dauernder täglicher Beobachtung vollkommen gesund.

Der Affe 58 bleibt gesund bis zum 10. VI. Am 11. VI. völlige Paralyse der linken hinteren Extremität und Parese der rechten hinteren Extremität. Am 12. VI. völlige Paralyse der beiden linken hinteren Extremitäten und Parese der beiden vorderen Extremitäten. Am 13. VI. allgemeine Paralyse; tot am gleichen Tage. Histologischer Befund im Rückenmark sehr typisch und besonders im Lumbalmark sehr intensiv.

Versuch 14 vom 13. VII. 1910. Als Virus diente eine Gehirn-Rückenmarks-Emulsion von Affe 48 (Virus Nr. 11, VI. Affenpassage). Der Infektion werden unterzogen die Kaninchen 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972 und 973, sowie der Affe Nr. 102. Die Kaninchen erhalten 2 ccm einer 5 proz. durch Papier filtrierten Gehirn-Rückenmarks-Emulsion intravenös und 3 ccm der unfiltrierten 5 proz. Gehirn-Rückenmarks-Emulsion intraperitoneal.

Sämtliche Tiere bleiben bei 4 Monate lang dauernder täglicher Beobachtung völlig gesund.

Affe 102 erhält 0,6 ccm 5 proz. unfiltrierte Emulsion intrazerebral. Gesund bis zum 24. VII. Am 25. VII. typische schlaaffe Parese der hinteren Extremitäten und Schwäche der Rumpfmuskulatur. Abends Paralyse der hinteren Extremitäten und der linken vorderen Extremität, rechtsseitige Facialisparalyse. Tot am 26. VII. Typischer histologischer Befund.

Wir haben also in 4 Versuchsreihen noch einmal 31 Kaninchen mit großen Dosen poliomyelitisvirushaltiger Organe gleichzeitig intravenös und intraperitoneal geimpft. Die Virulenz wurde durch Parallelversuche an 4 Affen, die sämtlich an typischer Poliomyelitis erkrankten und zum größten Teil (3 Tiere) auch an ihr zugrunde gingen, geprüft. Von den geimpften 31 Kaninchen blieben 30 Tiere bei 4 Monate lang dauernder täglicher Beobachtung gesund und zeigten nie auch nur die leisesten Symptome einer poliomyelitisverdächtigen Erkrankung. Ein einziges Tier erkrankte an einer atypischen Lähmung, für die jedenfalls keine poliomyelitischen Läsionen verantwortlich gemacht werden konnten.

Wir haben damit unsere Versuche mit dem Poliomyelitisvirus an Kaninchen abgebrochen. Sie belaufen sich — zusammen mit den älteren Versuchen — auf 81 Einzeltiere, von denen wir 1 an einer von einer Bißwunde ausgehenden Eiterung, 2 an Pleuropneumonie, 1 an unbekannter Todesursache und 1 an einer ätiologisch ungeklärten, nicht poliomyelitischen Lähmung verloren haben. Alle übrigen blieben gesund.

Wir sind also selbst bei Innehaltung der von Krause und Meinicke gegebenen Einschränkung nicht in die Lage versetzt, die Befunde von Krause und Meinicke zu bestätigen. Es stehen somit unsere Beobachtungen sowie die zahlreicher anderer Untersucher zu denen von Krause und Meinicke sowie Lentz und Huntemüller in schroffem Gegensatz. Da ich der Meinung bin, daß auf experimentellem Wege

die Frage vorläufig kaum weiter zu fördern ist, will ich versuchen, mit einer kritischen Erörterung Klarheit in die Sache zu bringen.

Argumente für das Kaninchen. Kritik. Krause und Meinicke stützen ihre Anschauungen, daß das Kaninchen ein für die Poliomyelitisforschung geeignetes Tier sei, und daß die von ihnen angestellten Versuche das bewiesen hätten, mit nachfolgenden Argumenten. Sie weisen zunächst darauf hin, daß gleichzeitig geimpfte Kaninchen in der Regel zu gleicher Zeit und zwar längere Zeit nach der Impfung erkrankten, daß also die bei ihnen beobachteten Krankheitserscheinungen nicht auf eine unmittelbare Schädigung durch die Einverleibung fremdartigen Organmaterials zu beziehen wären, sowie daß die beobachteten Erscheinungen entschieden „nervöser Natur“ gewesen seien. Dieses Argument ist nicht sehr stichhaltig, und ich verweise mit Rücksicht auf diese Kaninchen Diskussion auf die von mir ausführlich (S. 42—44) zitierten älteren tierexperimentellen Untersuchungen, aus denen hervorgeht, daß Kaninchen nach künstlicher Einverleibung von Krankheitserregern aller möglichen Art (Streptokokken, *Bacterium coli*) sowie überhaupt von irgendwelchen fremden Agentien korpuskulärer Art, zumal wenn sie direkt in das Blut eingeführt werden, sehr oft einige Zeit später an Lähmungen und lähmungsartigen Zuständen, die schließlich zum Tode führen, erkranken.

Neuerdings konnte übrigens Selter erneut zeigen, daß nach Infektion von Kaninchen mit Streptokokken Lähmungserscheinungen auftraten. Noch lehrreicher in dieser Richtung sind Untersuchungen von Potpeschnigg, der mit einem Diplokokkus, den er aus der Lumbalflüssigkeit von Poliomyelitiskranken gewonnen hatte. Infektionsversuche an Kaninchen ausführte, indem er sie mit lebenden oder toten Kulturen, sowie Kulturfiltraten intraperitoneal, intravenös und intrazerebral infizierte. „Es kam in einzelnen Fällen zu ausgedehnten Lähmungserscheinungen.“ Vor falscher Deutung seiner Befunde bewahrte aber den genannten Autor die Kenntnis der älteren (vgl. S. 42 bis 44) Kaninchenversuche, die ich mit Rücksicht auf die uns hier beschäftigende Frage nochmals zum Studium empfehle.

Dazu kommt nun, daß Lentz und Huntemüller, die im übrigen die Untersuchungsergebnisse von Krause und Meinicke glauben bestätigen zu können, selbst sagen: „Auf die bei den Kaninchen beobachteten Krämpfe und Lähmungen möchten wir kein allzu großes Gewicht legen. Wir haben Kaninchen an Krämpfen eingehen sehen, die frisch auf die Abteilung gebracht waren, auch bei Weiterimpfungen von diesen Tieren zeigten sich hin und wieder Krämpfe“¹⁾.

1) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

Das von Meinicke weiter herangezogene Argument, daß eine andere Todesursache bei den geimpften Kaninchen nicht nachgewiesen werden konnte, ist auch wenig stichhaltig, wenn wir uns nur gegenwärtig halten, wie oft wir leider in die Lage versetzt sind, bei Autopsien der im Laboratorium gehaltenen Kaninchen in der Rubrik „Todesursache“ ein Fragezeichen zu machen. Eines der besten Argumente für die Beweiskraft ihrer Versuche wäre der durch Krause und Meinicke zu führende Nachweis gewesen, daß die histologischen Veränderungen bei ihren Kaninchen mit der Poliomyelitis des Menschen oder des Affen in Analogie zu setzen wären. In der Tat sagt auch Meinicke in einem Vortrag in der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für innere Medizin und Nervenheilkunde vom 14. XI. 1909: „Bei einem der unter den charakteristischen Symptomen gestorbenen Kaninchen konnten wir in Gemeinschaft mit Dr. Hohn (Essen) qualitativ die gleichen histologischen Veränderungen nachweisen, wie sie für die Poliomyelitisinfektion des Menschen und Affen charakteristisch sind. Es fanden sich in der grauen Substanz des Rückenmarks muskuläre“ (soll wohl heißen vaskuläre) „und diffuse Zellinfiltrate, kleine Hämorrhagien und degenerative Veränderungen an der Tigroidsubstanz der Nervenzellen.“ Und an anderer Stelle: „Es sei aber schon hier hervorgehoben, daß wir die als charakteristisch geltenden histologischen Veränderungen (Stase, Blutungen, diffuse und perivaskuläre Infiltrate) auch im Zentralnervensystem unserer Passagetierte nachweisen konnten“, und schließlich: „Damit ist ferner auch der letzte Beweis geliefert, daß wir unsere Kaninchenpassagen mit vollem Recht als Übertragungen des Kinderlähmungsvirus gedeutet haben“.

Zu seiner allgemein gehaltenen Beschreibung aber stehen wieder in Gegensatz die von ihm als Bestätigungen zitierten Untersuchungen von Lentz und Huntemüller. Diese Autoren schreiben: „Mikroskopisch ist der Befund häufig auch sehr gering, doch finden sich oft in der grauen Substanz des Zentralnervensystems starke Gefäßinjektionen, Blutungen und Degeneration von Zellen, besonders im Gehirn. Die Ganglienzellen sind bald geschwollen, bald geschrumpft und nehmen schlecht die Farbe an. Vielfach sieht man in den degenerierten Ganglienzellen kleine eingewanderte Rundzellen, ähnlich wie sie Landsteiner und Popper bei ihren Affen beschreiben (vgl. Fig. 1).

Eine Infiltration um die Gefäße herum und in der Gerüstsubstanz, wie man sie bei menschlicher Poliomyelitis und bei Affen findet, konnten wir bei den Kaninchen nicht nachweisen“¹⁾.

¹⁾ Im Original nicht gesperrt gedruckt.

Lentz und Huntemüller heben also hervor, daß sie die von Meinicke gesehenen perivaskulären Infiltrate nicht beobachtet haben. Die perivaskulären Veränderungen sind aber, wie wir später sehen werden, ganz entschieden die für die Poliomyelitis charakteristischsten Veränderungen. Hinsichtlich der tatsächlichen von Lentz und Huntemüller erhobenen histologischen Befunde muß ich wieder auf die älteren tierexperimentellen Kaninchenuntersuchungen verweisen, die mit allen möglichen Bakterien und selbst nicht vermehrungsfähigem Material angestellt wurden. Die von jenen Autoren beschriebenen histologischen Veränderungen erinnern außerordentlich an die Befunde von Lentz und Huntemüller. Ich persönlich habe mich denn auch nicht überzeugen können, daß die von Lentz und Huntemüller gelegentlich der Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie demonstrierten Präparate beweisend für bestehende Poliomyelitis sind. Landsteiner sagte von diesen Präparaten: „Was die ausgestellten Kaninchenpräparate betrifft, so sind die Veränderungen nur sehr geringfügig, und an dem Rückenmarkspräparat der Affen von Lentz und Huntemüller (Infektion mit Kaninchenmaterial) sind keine charakteristischen Veränderungen vorhanden, wie sonst immer bei den erkrankten Affen, so daß die Diagnose auf Poliomyelitis nicht gemacht werden kann und nicht wahrscheinlich ist. Ähnliche Bilder sah L. auch bei sicher nicht an Poliomyelitis erkrankten Tieren.“

Nachdem es wohl als über jeden Zweifel erhaben gelten kann, daß der Affe für das Poliomyelitisvirus empfänglich ist, und daß sich bei ihm unschwer klinisch wie histologisch das typische Bild der menschlichen Poliomyelitis reproduzieren läßt, lag es nahe, mit Hilfe des Affen das Experimentum crucis für die Entscheidung der Frage zu machen, ob die von Krause und Meinicke, Lentz und Huntemüller beobachteten Erscheinungen bei dem Kaninchen wirklich auf das Pm.-Virus zu beziehen waren. Es mußte, wenn wirklich das lebende Pm.-Virus die Veränderungen beim Kaninchen bewirkte, die Rückimpfung auf den Affen das echte Bild der Poliomyelitis bei diesem empfänglichen Versuchstier wieder erzeugen. Krause und Meinicke wollen in der Tat durch Übertragung des Kaninchenpassagevirus auf Affen den Schlußbeweis dafür geliefert haben, daß die Veränderungen bei ihren Kaninchen eine Folge der Pm.-Virus-Infektion waren. Dieser Beweis soll geliefert sein sowohl durch die Untersuchungen von Meinicke in Hagen als auch durch die von Lentz und Huntemüller in Berlin. Wir wollen sie beide gesondert besprechen.

Ich habe aus den Arbeiten Meinickes die angeblich beweiskräftigen Versuche in einer Stammbaumform zusammengestellt.

Ausgangsmaterial: Lumbalflüssigkeit von Poliomyelitisfall.
2. X. 1909.

K 28 iv. (nach Berlin) Erkrankt am 21. XI. 1909. Davon geimpft	Affen („Vorübergehende nervöse Erscheinungen beobachtet“)	Leber in Berlin auf Affe Abortive Poliomyelitis. Blut verimpft am 26. XI. 1909 auf	Affe X Vorübergehende nervöse Erscheinungen “ † 4. I. 1910, am 17. XII. 1909 (Blut ? Lumbalfl. ?) verimpft auf	Affe Y Gesund	Affe Z Gesund.
K 27 iv. (gelähmt 6. XI. 1909, † 15. XI. 1909) Gehirn-Rückenmark verimpft auf;	K 275 ip. † 19. XI.	Affe 14 ip. (Schwer krank 23. XI.) † 24. XI.	Affe 18 ip. Bleibt gesund.	Affe 22 ic. Gesund.	Affe 24 ic. Krank nach 12 Tagen, getötet nach 15 Tagen,
	K 276 ip. † 20. XI.	Affe 15 ip. (Schwer krank 23. XI.) † 24. XI.	Affe 17 ip. Gelähmt nach 15 Tagen, † n. 20 Tagen.	Affe 16 ip. Bleibt gesund.	Affe 19 ip. Krank n. 8 Tagen, erholt am 9. Tag getötet.
	K 277 ip. † 22. XI. in Berlin	Affe 15 ip. (Schwer krank 23. XI.) † 24. XI.			
	K 278 ip. † 20. XI. in Berlin				
				Affe 26 ic. Bleibt gesund.	Affe 25 ic. Erkrankt und getötet nach 41 Tagen.
Untersuchungen in Hagen.					

Wir können eine Reihe von Zweifeln an der Beweiskraft dieser Versuche Meinickes nicht unterdrücken. Zunächst ist sehr auffallend, daß in einer Lumbalflüssigkeit als Ausgangsmaterial Virus enthalten gewesen sein soll, zumal in einer Lumbalflüssigkeit, die erst mehrere Tage nach Beginn der Lähmungen abgenommen worden ist. Durch direkte Verimpfung des vom Menschen gewonnenen Liquor cerebrospinalis auf den Affen ist es, wie wir später sehen werden, noch keinem einzigen Untersucher geglückt, Poliomyelitis zu erzeugen. Es wäre also sehr merkwürdig, wenn in dem zum mindesten weniger empfänglichen Kaninchen das Virus gehaftet hätte. Dazu kommt, daß diese Kaninchen erst 35. Tage (das nach Berlin gesandte erst 50 Tage) nach der Impfung erkrankten, daß dagegen bei der Weiterimpfung auf die folgenden Kaninchen (275—278) schon nach 4—5 Tagen der Tod eintrat. Ich kann es mir kaum vorstellen, daß lediglich das jüngere Alter dieser letzten Kaninchen für den rascheren Verlauf verantwortlich zu machen ist. Die von Meinicke bei den Affen beobachteten Erscheinungen sind nichts weniger als typisch für Poliomyelitis. Ich muß hier auf seine Originalarbeit verweisen. Meinicke selbst sagt ja, daß er bei seinen Affen ausgesprochene Lähmungen nicht habe beobachten können¹⁾.

Landsteiner sagt von den durch Meinicke gemachten Affenbeobachtungen: „Es ist ganz ungewiß, was für eine Erkrankung eigentlich bei diesen Affen bestand“, und an anderer Stelle zusammen mit Levaditi: „elles sont peu nettes et ne sauraient être identifiées à celles que l'on relève ordinairement chez l'homme, ou les simiens infectés avec du virus de passage.“

Daß Krause und Meinicke bezüglich der Beweiskraft einer gelungenen Übertragung der Poliomyelitis auf den Affen nicht sehr anspruchsvoll sind, dürfte auch die von ihnen zitierte Berliner Untersuchung beweisen, nach der es mit dem Blute eines angeblich poliomyelitiskranken Affen gelungen sein soll, eine abortiv verlaufende Poliomyelitis zu erzeugen. Eines dieser Tiere

¹⁾ Wenn er allerdings weiter meint: „Ich habe gerade beim genaueren Studium der Römerschen Befunde den Eindruck gehabt, daß sie am ehesten dem entsprechen, was ich selbst an Affen hier beobachtet habe“, so muß ich mich ganz entschieden dagegen verwahren, daß die von mir beobachteten Erscheinungen auch nur eine entfernte Ähnlichkeit mit den Befunden haben, wie sie Meinicke bei seinen Affen beschreibt. Ich hoffe durch die ausführliche Wiedergabe einer ganzen Anzahl Affenprotokolle (siehe S. 65 bis 80) es dem Leser ermöglicht zu haben, sich selbst ein Urteil darüber zu verschaffen, ob die von Meinicke in seiner Arbeit (Deutsche med. Wochenschr. 1910, 15) beschriebenen Befunde irgend etwas mit den typischen Lähmungserscheinungen zu tun haben, wie ich sie beim Affen beobachtete und gelegentlich des Kongresses für innere Medizin in Wiesbaden 1910 Meinicke selbst im kinematographischen Bilde ad oculos demonstrieren konnte.

zeigte nach einer Woche „vorübergehende nervöse Erscheinungen“, und „dieser Versuch“ — so schreiben wörtlich Krause und Meinicke — „bildet eine wertvolle Stütze unserer Blutimpfungen vom Kaninchen bzw. vom Menschen aus.“

Wie wenig die von Meinicke bei seinen Affen beobachteten Erscheinungen etwas mit der echten Affenpoliomyelitis zu tun haben, geht u. a. auch aus der Beobachtung hervor, daß akute schwere Lähmungsanfälle, sowohl beim Kaninchen wie beim Affen, gelegentlich überwunden wurden, wenn sie zu Bewegungen gereizt und der strahlenden Wärme ausgesetzt wurden. Das ist mit vielem anderen eine Beobachtung, die sonst keinem Poliomyelitissforscher aufgestoßen ist. Wenn aber dann Meinicke weiter zur Erklärung der von ihm notwendig anzuerkennenden und anerkannten Tatsache eines atypischen Bildes seiner Affenerkrankungen die Hypothese zu Hilfe nimmt, daß das Virus durch die Züchtung im Kaninchenkörper für den Affen verändert sei, so liegt darin eine Nichtbeachtung der *petitio principii*.

Bei den angeblich bestätigenden Berliner Untersuchungen gingen nach den Angaben von Lentz und Huntemüller mit menschlicher Lumbalflüssigkeit geimpfte Affen 7—11 Tage nach der Impfung ein, „ohne Lähmungserscheinungen gezeigt zu haben“. „Der pathologische, histologische und bakteriologische Befund war negativ.“ Ferner gelang die Affenübertragung von dem von Hagen aus nach Berlin gesandten Kaninchen. Die Affen zeigten „wiederholt kurzdauernde Lähmungen in Zwischenräumen von 2—4 Wochen“. Ein anderer „ging nach 2 Attacken, von denen er sich ziemlich erholt hatte, marantisch zugrunde“. Ein anderer „wurde im Anfall getötet“. Bei den Affen fanden sich histologisch „starke Gefäßfüllung, Blutung, Degeneration und kleinzellige Infiltration der großen Ganglienzellen“, also wiederum Fehlen der adventitiellen und perivaskulären Infiltrate, die entschieden die charakteristischsten Läsionen darstellen.

Aus allen diesen Beobachtungen an Affen, die sowohl in Hagen wie in Berlin gemacht wurden, geht hervor, daß wirklich echte Lähmungen ebensowenig beobachtet wurden wie die wirklich charakteristischen histologischen Läsionen. Zur Erklärung des atypischen Verhaltens nehmen auch Lentz und Huntemüller geringe Virulenz des Ausgangsmaterials an. Hier besteht nun ein vorläufig unüberbrückbarer Gegensatz zwischen meinen Untersuchungen und denen der Hagerer und Berliner Forscher. In meinen Untersuchungen erwies sich das für Affen hochvirulente Material völlig avirulent für Kaninchen, und doch hat sich das in Hagen und Berlin für Affen schwach virulente oder avirulente Material ebendort virulent für Kaninchen erwiesen. Man könnte in der Tat an eine eventuelle biologische Umstimmung des Virus denken, wenn nicht von mir und von jenen Autoren die gleichen gegensätzlichen Resultate mit direkt vom Menschen gewonnenem Virus erzielt wären. Unaufgeklärt muß auch die Tatsache bleiben, daß Lentz und Huntemüller mit dem durch Landsteiner übersandten Wiener Virus und mit dem von mir übersandten Marburger Virus Kaninchen prompt infizieren konnten, während sowohl Landsteiner wie ich Avirulenz für das Kaninchen bei Verwendung

der gleichen Virusstämme ermittelten. Wie diese Gegensätze eventuell zu erklären sind, darauf komme ich später zurück.

Insgesamt können wir schon aus der bisherigen kritischen Besprechung schließen, daß die Argumente nicht stichhaltig sind, welche von Krause und Meinicke dafür angeführt werden, daß das Kaninchen für das Pm.-Virus empfänglich und damit für die Poliomyelitisforschung geeignet sei, sowie daß die von ihnen ausgeführten Versuche gelungene Übertragungen auf das Kaninchen bedeuten. Hinzu kommen nun noch eine ganze Anzahl weiterer und zum Teil sehr schwerwiegender Bedenken.

Weitere Bedenken gegen die Kaninchenversuche. Zunächst ist es sehr auffallend, daß gerade die intrazerebrale Infektion der Kaninchen mit Pm.-Virus eine weniger wirksame Infektionsmethode ist als intraperitoneale oder intravenöse Einverleibung. Die Erfahrungen beim Affen haben gelehrt, daß die intrazerebrale Infektion bei weitem der sicherste Infektionsmodus ist. Bei den elektiven Beziehungen, die das Pm.-Virus zum Zentralnervensystem hat, ist es schwer verständlich, wenn beim Kaninchen das direkte Inkontaktbringen von Virus und Zentralnervensystem so wenig wirksam ist. Weiter ist es außerordentlich merkwürdig, daß neben Gehirn und Rückenmark auch Lumbalflüssigkeit, Milzbrei und Blut poliomyelitiskranker Menschen, sowie Lebersubstanz der Passagetierte sich angeblich als poliomyelitisch-virushaltig erwies. Ist es doch mit Hilfe des so hoch empfänglichen Affen bisher keinem weiteren Untersucher (außer Krause und Meinicke, Lentz und Huntemüller) geglückt, das Virus in dem angeführten Organmaterial nachzuweisen. Ich selbst hatte mit Blut und Liquor cerebrospinalis bei direkter Verimpfung auf den Affen gänzlich negative Resultate, ebenso Flexner und Lewis, Leiner und v. Wiesner, Landsteiner und Levaditi. Ergebnislos verimpften die Lumbalflüssigkeit poliomyelitiskranker Menschen auf den Affen auch Selter und Potpeschnigg. Der Nachweis des Pm.-Virus im Liquor cerebrospinalis und im Blut ist Flexner und Lewis nur beim Affen geglückt, und zwar der Nachweis des Virus im Blut nur bei Verimpfung exorbitant großer Mengen. Der Nachweis des Virus in der Lumbalflüssigkeit des Affen glückte nur bei Innehaltung ganz besonderer Bedingungen (intrazerebrale Infektion eines Affen und frühzeitige Entnahme von Spinalflüssigkeit noch vor Ausbruch der Lähmung).

In auffallendem Gegensatz zu meinen obigen eingehend protokollarisch belegten Erfahrungen über die Glyzerinhaltbarkeit des Virus steht auch die Angabe von Lentz und Huntemüller, daß in 50proz. Glyzerin eine Abschwächung des Virus erfolgen soll, und wenn sie angeben, daß

sie mit dem von mir übersandten Virus nur einen von 4 geimpften Affen erkranken machten, so ändert das nichts an der Tatsache, daß in meinen Versuchen das Glyzerin-Virus prompt von Affe zu Affe weiter gezüchtet werden konnte und in 90 % aller Fälle zu typischer Erkrankung führte.

Berücksichtigen wir sodann noch einmal die Schwierigkeiten, die in der Unsicherheit der beobachteten Symptome, in dem Fehlen eines typischen histologischen Befundes bei der Beurteilung der Kaninchenversuche hinzukommen, so muß es in der Tat sehr überraschen, wenn trotz dieser mangelhaften Begründung Krause und Meinicke zu der Schlußfolgerung kommen, daß die von ihnen aufgestellte Behauptung, in der Impfung ihrer Passagekaninchen mit Kinderlähmungsmaterial sei die Ursache ihrer späteren Erkrankung zu suchen, sich „nach allen Richtungen habe erweisen lassen“.

Um es noch einmal zusammenzufassen, so geben folgende Tatsachen allen Grund, die von zahlreichen Autoren beobachtete Skepsis in der Bewertung des Kaninchens als Versuchstier für die Poliomyelitisforschung und gegenüber der von Krause und Meinicke gegebenen Deutung ihrer Kaninchenversuche noch einmal stark zu unterstreichen und zu bekräftigen: Die bei den Kaninchen beobachteten Symptome sind nicht zu verwerten. Der angebliche Infektionserfolg wurde zum großen Teil mit Material erzielt, in dem nach dem Ergebnis der Affenexperimente selbst bei einem hochempfindlichen Tier Virus nicht in infektiösfähiger Form nachgewiesen werden kann. Das Experimentum crucis, d. h. der Versuch des Beweises durch Rückimpfung auf den Affen, muß als fehlgeschlagen bezeichnet werden, da beim Affen keine Poliomyelitis erzeugt wurde. Die histologischen Läsionen bei den Kaninchen entsprechen nach den gegebenen Beschreibungen lediglich den Veränderungen, wie sie Kaninchen leicht zeigen, wenn ihnen fremdes Material irgendwelcher Art eingeführt wird, und haben mit echten poliomyelitischen Veränderungen nichts zu tun. Dem angeblich positiven Ausfall der Experimente von Krause und Meinicke, Lentz und Huntemüller stehen mindestens ebenso häufige negative Infektionsergebnisse anderer und zahlreicherer Untersucher gegenüber. Letztere arbeiteten dabei mit hochvirulentem Pm.-Virus und zum Teil unter im Sinne von Krause und Meinicke optimalen Bedingungen. Jede weitere Stütze, z. B. im Sinne einer serum-diagnostischen Untersuchung (siehe später unten), für die Beweiskraft der Krause - Meinickeschen Kaninchenversuche fehlt ebenfalls.

Erklärungsversuch der Differenzen. Schwer ist es natürlich, zu erklären, worauf nun die von Krause und Meinicke, Lentz und Huntemüller beobachteten Todesfälle bei ihren Kaninchen zu be-

ziehen sind. Denkbar ist vielleicht folgendes: Es wäre möglich, daß die von ihnen verwendeten Kaninchen an einer anderweitigen, durch ein nicht bakterielles Virus verursachten Seuche gelitten haben, das sich von Tier zu Tier verimpfen ließ. Hierfür spricht mir bis zu einem gewissen Grade der schroffe Gegensatz in den Untersuchungsergebnissen von Lentz und Hunte-müller einerseits und Joseph und mir andererseits mit unserem Marburger Virus. In Berlin hat unser Marburger Virus die gleichen Erscheinungen beim Kaninchen hervorgerufen wie das Hagener Virus; in unseren eigenen Versuchen erwies es sich mit Benutzung tunlichst günstiger Untersuchungsbedingungen für angeblich empfängliche Kaninchenrassen gänzlich unschädlich. Und weiterhin gibt doch der Passus in der Arbeit von Lentz und Hunte-müller sehr zu denken Anlaß, in dem sie mitteilen, daß bei frisch auf die Abteilung gebrachten, nicht geimpften Tiere Krämpfe beobachtet wurden, und daß bei Weiterimpfung von diesen Tieren auf neue Kaninchen wiederum Krämpfe auftraten. Ob diese Erklärung zutreffend sein wird, können wir heute noch nicht sagen, und ich stehe deshalb durchaus auf dem Standpunkt von Landsteiner und Levaditi, „que les divergences doivent dépendre de quelques circonstances encore mal définies à l'heure actuelle“.

Praktische Konsequenzen. Da Krause und Meinicke aus ihren Kaninchenversuchen Ansprüche herleiten, die ihnen nicht zukommen, mußte auch auf die Gefahr der Ermüdung des Lesers die Kaninchenfrage noch einmal ausführlich erörtert werden. Denn Krause und Meinicke beanspruchen von ihren Versuchen nicht weniger als: „Damit war zum ersten Mal der eindeutige Beweis erbracht, daß die akute epidemische Kinderlähmung eine übertragbare Krankheit sei.“ An anderer Stelle schreiben sie: „Mit dem von uns zuerst geführten Nachweis, daß das Poliomyelitisvirus längere Zeit im Tierkörper fortgezüchtet werden kann, war die Möglichkeit gegeben, die Natur des Virus näher zu erforschen, therapeutische Maßnahmen im Tierversuch auszuprobieren und vor allem auch die Immunitätsverhältnisse am Tier zu studieren.“ Weiter erheben sie den Anspruch, daß mit Hilfe der Kaninchenversuche zum ersten Mal die Filtrierbarkeit des Pm.-Virus nachgewiesen sei. Ich glaube gezeigt zu haben, daß für derartige Ansprüche keinerlei Berechtigung besteht.

Noch notwendiger aber als wegen dieser Prioritätsfragen mußte die Kaninchenfrage noch einmal kritisch behandelt werden, weil Krause und Meinicke praktische Schlußfolgerungen ziehen, zu denen unseres Erachtens keinerlei Berechtigung besteht. So glauben sie, das Kaninchen als Versuchstier empfehlen zu können, wenn es sich um den Nachweis des Pm.-Virus in dem Stuhl-gang, im Urin, im Rachenschleim und in den

Nahrungsmitteln handelt. Sie empfehlen das Kaninchen als Impftier zur Aufklärung diagnostisch zweifelhafter Fälle, speziell sogar von abortiven Formen der Poliomyelitis. Selbst am Lebenden hoffen sie durch Blutimpfung der Kaninchen diagnostische Resultate zu erhalten. In diesen Empfehlungen liegt geradezu eine praktische Gefahr, weil angesichts der besonderen Empfindlichkeit des Kaninchens gegen alle möglichen Schädigungen und angesichts des Mangels eindeutiger Kriterien zur Beurteilung des Infektionserfolges aus solchen Versuchen zweifellos schwere Täuschungen entstehen würden.

Endlich bedarf noch eine weitere Behauptung von Krause und Meinicke der Korrektur. Sie schreiben: „Ein Vergleich unserer Kaninchenpassagen mit den Affenpassagen anderer Autoren scheint zu ergeben, daß bestimmte Kaninchenrassen mindestens ebenso empfänglich sind, wenn nicht empfänglicher, als Affen.“ Und sprechen an anderer Stelle von der „relativ großen Empfänglichkeit der Kaninchen“, — relativ groß offenbar doch nach ihrer Meinung im Verhältnis zu dem einzigen sonst in Betracht kommenden Versuchstier, dem Affen. Dabei liegen die tatsächlichen Verhältnisse so, daß 90—95 % der mit Pm.-Virus intrazerebral geimpften Affen an typischer Poliomyelitis erkranken und zum größten Teil sterben und von den Kaninchen nach meinen eigenen Untersuchungen und denen der meisten anderen Autoren überhaupt kein Tier, und bei den erkrankenden muß es auf Grund unserer kritischen Besprechung zum mindesten sehr zweifelhaft sein, ob die beobachteten Krankheitserscheinungen auf das Virus zu beziehen sind.

In einem Punkte kann man Krause und Meinicke beistimmen. Sie heben hervor, daß Untersuchungen am Affen speziell zum Studium der Immunitätsverhältnisse deshalb nicht sehr geeignet sind, weil große Versuchsserien aus begreiflichen Gründen an diesem Tier nicht möglich seien. Leider genügt aber diese resignierende Erkenntnis nicht, um ungeeignete andere Versuchstiere geeigneter für die Forschung zu machen.

Im übrigen aber unterschätzen Krause und Meinicke doch ganz gewaltig die Beweiskraft der Affenversuche, da sie sich offenbar die große Empfänglichkeit dieses Tieres und das klinisch wie pathologisch so typische Bild, das beim Affen erzielt wird, nicht vergegenwärtigen. Gewiß werden die Ergebnisse des einzelnen Forschers im Affenversuch immer nur beschränkte bleiben. Wenn wir aber, wie zurzeit, in der glücklichen Lage sind, die Affenexperimente, wie sie an verschiedenen Orten (New York, Paris, Wien, Marburg) verwirklicht wurden, zusammenzunehmen, so ist dabei doch, wie wir schon sahen und noch weiter erkennen werden, allerhand für die Wissenschaft Wichtiges und Grundlegendes

herausgekommen, während gerade von den erfahrensten Forschern — Flexner und Lewis, Landsteiner und Levaditi, Leiner und v. Wiesner und noch zahlreichen anderen — die bisher vorliegenden Kaninchenversuche mit einem großen Fragezeichen versehen werden.

Das Kaninchen hat sich bisher nicht als ein für die Polio-myelitisforschung geeignetes Versuchstier erwiesen.

Viertes Kapitel.

Pathologie und Pathogenese.

1. Historische Vorbemerkungen. — Die strittigen Punkte der Pathologie und Pathogenese.

Heines Anschauungen. Die Lehre von der Pathogenese der Heine-Medinschen Krankheit sollte mit der Nennung eines Namens beginnen, der an dieser Stelle meist nicht erwähnt wird, meines Erachtens aber durchaus hierher gehört. Denn bereits in seiner ersten Monographie weist Heine auf das Rückenmark als den wahrscheinlichen Sitz des Krankheitsprozesses hin, um in seiner zweiten Monographie mit voller Bestimmtheit für die „spinale“ Natur des Leidens einzutreten. Wir müssen uns vergegenwärtigen, daß es sich um eine vor Heine noch nicht wissenschaftlich studierte Krankheit handelt, müssen uns den Stand der damaligen neuro-physiologischen Erkenntnis vorstellen, um Heines klipp und klare Stellungnahme gebührend zu würdigen. Nachgewiesen hat Heine allerdings die von ihm postulierte Rückenmarksläsion nicht, es wäre aber verkehrt, darum den Wert seiner Denktat gering einzuschätzen. Heine selbst hat es am meisten bedauert, daß er in der pathogenetischen Richtung nur Hypothesen und nicht Tatsachen bieten konnte. Die Begründung seiner Annahme war aber so exakt und umfassend, daß ich gerade wegen der bisherigen Nichtbeachtung dieses Teiles der Heineschen Leistung etwas genauer darauf eingehen möchte.

Mit scharfer Kritik weist Heine zunächst die Annahme einer Beteiligung des Gehirns als Ursache der Lähmung zurück und kommt so schon per exclusionem zur Annahme eines „myelitischen“ Prozesses: „Wenn nach dem vorhergehenden schon aus den primären Irritationserscheinungen eine Affektion der Nervenzentren überhaupt sich nicht wohl zurückweisen läßt, in der akuten Periode aber Reizungssymptome von seiten des Gehirns nicht ganz ausgeschlossen werden können, so weisen uns dagegen die konsekutiven Erscheinungen der späteren Zeit, auf die ich nachher zurückkomme, bestimmter auf Affektionen des Rückenmarks allein als Wesen unserer Lähmung hin, ohne bleibende

gleichzeitige Alteration des Gehirns und seiner Funktionen; sei es nun, daß diese Affektion von Anfang in plötzlichem Druck durch kapilläre oder sonstige Extravasate oder Exsudate auf das Rückenmark mit folgender Atrophie oder in etwas anderem beruhe.“ Wie sehr Heine hier den Beifall der Kliniker fand, möge eine gleichzeitige Äußerung Bardelebens illustrieren: „Gegen eine materielle Veränderung in der Substanz des Gehirns und für eine Affektion des Rückenmarks spricht der Mangel andauernder Gehirnsymptome, die Integrität der Sinnesorgane, der Intelligenz, endlich das schnelle E löschen der elektromuskulären Kontraktilität, welche letztere bei denjenigen Paralysen, welche von der Substanz des Gehirns ausgehen, sich jahrelang durchaus normal erhält, während das Rückenmark sich wie ein Nerv zu verhalten pflegt, dessen Läsion in der zweiten bis dritten Woche einen Schwund der elektromuskulären Kontraktilität in den gelähmten Muskeln zur Folge hat.“

Durchaus klar sah Heine auch, wenn er von manchen Klinikern als ätiologisches Moment beschuldigte Krankheiten, wie Rachitis, Skrofulose und Syphilis, in ihrer angeblich pathogenetischen Bedeutung abweist. Das Festhalten an dem vermuteten spinalen Sitz der Läsion seitens Heines erhält noch eine besondere Bedeutung angesichts der negativen Autopsiebefunde, welche die berühmten französischen Kliniker Rilliet und Barthez (1843) gehabt und deshalb den Namen „essentielle Lähmung“ geprägt hatten. Ebenso wie auch der französische Kliniker Bouchut die Kinderlähmung für eine durch Erkältung bedingte „paralysis idiopathica“ hielt. Von dem Wert der autoptischen Untersuchung der erstgenannten Autoren sagt allerdings schon Bardeleben: „Sie sind um so weniger maßgebend, als die Untersuchung sich nur auf makroskopische Veränderungen beschränkt.“

Die Argumente Heines für die Annahme einer Rückenmarks-läsion waren folgende: die Unversehrtheit der Gehirnfunktion, das unmittelbare Folgen der Lähmung auf die allgemeinen Krankheitserscheinungen, was bei einer peripheren Lähmung sicher nicht der Fall sein würde, weiter als ein Beweis gegen die periphere Lähmung der Verlust der elektrischen Erregbarkeit, der Mangel an Sensibilitätsstörungen, die Intensität der Lähmung, ihre häufige Lokalisation an den unteren Extremitäten, die nachfolgenden Muskelatrophien und die Unheilbarkeit der Lähmung. Direkt auf das Rückenmark hin wies weiter nach Heine die Tatsache, daß bei ätiologisch anderen, sonst aber ähnlichen Paraplegien Rückenmarksveränderungen nachgewiesen waren. Endlich überzeugte ihn — und hier verrät sich der treffsichere Instinkt des Arztes Heine — ein Blick auf die hilflosen Patienten von dem Vorhandensein einer tieferen organischen Affektion nervöser

Zentren. Heine lenkt noch speziell die Aufmerksamkeit auf die graue Substanz des Rückenmarks „als vorwiegende Trägerin der motorischen Tätigkeit“ hin und fügt mit geradezu prophetischem Blick für den Kernpunkt der ganzen Lage nach ihrer pathogenetischen Seite hinzu:

„Wenn wir nun dieses alles wissen, wenn weiter nachgewiesen ist, daß die graue Substanz so sehr blutreich und daher Zufällen von Blutüberfüllung kapillärer Extravasate oder von Ernährungsanomalien so leicht ausgesetzt ist, wenn wir dazu ein Sektionsergebnis einer Lähmung besitzen, welches Atrophie der grauen Substanz als Ursache der Paralyse nachweist, was sollte noch im Wege stehen, die Beeinträchtigung der Motilität in unseren Fällen aus der gleichen Quelle herzuleiten, was uns hindern, auch für sie anzunehmen, daß primär irgend ein akuter Prozeß eingetreten, welcher eine Alteration der grauen Substanz und damit eine Unterbrechung der motorischen Leitung und Lähmung der unteren Extremitäten zur Folge gehabt habe, ein Prozeß, der durch seinen störenden Einfluß auf die nutritiven Verhältnisse dieser Substanz sekundäre Atrophie derselben nach sich ziehen mußte?“ Und an anderer Stelle: „Wenn ich es so versuchte, auch aus den vorerwähnten anatomischen Tatsachen und auf Experimente gegründeten Erfahrungen meine Ansicht von dem spinalen Ursprung unserer Lähmungsformen, die demnach nur gradweise Abstufungen einer Erkrankung darstellen, zu unterstützen, so bin ich weit entfernt, wie es vielleicht scheinen möchte, bestimmte Teile des Rückenmarks als regelmäßigen Sitz der primären Affektion zu erklären und in dieser oder jener bestimmten Art von materieller Veränderung dieselbe zu erkennen; bei dem jetzigen Stande der physiologischen und pathologischen Anatomie des genannten Organs kann ich nicht gemeint haben, über diese Punkte etwas anderes als Vermutungen auszusprechen. Nur das kann ich als eine in mir zur festen Überzeugung gewordene Ansicht nicht unterdrücken, daß es nicht das Gehirn, nicht die peripherischen Nerven, sondern das Rückenmark (ganz im allgemeinen gesprochen) ist, auf das wir unsere Paralysis infantilis zurückzuführen haben. Und fehlte uns jeder anatomische Beweis, die Konstanz der Symptome bei mehr als 150 Fällen treuester Beobachtung, welche alle auf jenes Organ hindeuten, sie wäre kein zu verachtendes Gewicht in der Abwägung meiner Schlüsse, und einer auf die Symptomatologie eines so reichen Materials basierten Anschauung dürfte das Recht zukommen, für die Lücken der pathologischen Anatomie selbst einzustehen. Genügen die aufgeführten anatomischen Belege (und ich selbst, der ihre Mangelhaftigkeit beklagen mußte, kann sie nicht für allein beweisend oder an sich erschöpfend halten), dem einen oder anderen nicht, so dürften solche doch nicht imstande sein, für ihre abweichenden Ansichten überzeugendere Tatsachen an deren Stelle zu setzen, ja auch nur mit ihren Beweisen durch alle Verhältnisse hindurch in gleicher Weise auszureichen. Mögen solche, welche unsere Paralysen gar zu gern mit „essentieller Kinderlähmung“ bezeichnen, — ein Name, der heutzutage so gangbar ist, weil er der Mühe überhebt, in das Wesen des Leidens einzugehen, — mögen sie etwaige Sektionen vorbringen, wo keine organische Veränderung der Nervenzentren zu finden war, so verweise ich sie auf die nähere mikroskopische Untersuchung, und wo auch diese unfähig wäre, uns Aufschlüsse zu geben, so sage ich, sind wir doch nicht befugt, die derzeitige Unzulänglichkeit derselben bei feineren dem Auge noch verborgenen Alterationen als ein Fehlen der letzteren auszugeben.“

Wenn ich nach dem Gesagten mich nicht davon lossagen kann, die Beziehungen unserer Krankheit zum Rückenmark hervorzuheben, so wollte ich darin nur in bescheidener Weise meiner eigenen Überzeugung nicht sowohl über die Art als den Sitz der zugrunde liegenden Störung Ausdruck verleihen. Und sollte der einzige praktische Nutzen dieses Vorgehens darin bestehen, daß durch die erneute Anregung der Aufmerksamkeit der Ärzte die Zahl der Sektionen unserer Fälle vermehrt und ein endgültiges Resultat daraus gewonnen würde, so dürfte ich mich schon mit diesem Erfolg vollkommen zufrieden geben.

In Anbetracht der aufgezählten Momente habe ich durch die Beistimmung verschiedener Schriftsteller gestützt und im Vertrauen auf meine Erfahrungen dieser Lähmungsform den Namen *Paralysis infantilis spinalis* gegeben und halte aus denselben Gründen (wie ich noch später eines weiteren erörtern will) bei aller Achtung vor Rilliets Autorität auf dem Gebiet der Kinderkrankheiten seine so mannigfach adoptierte Benennung „*Paralysie essentielle*“ sowie den von Bouchut gewählten Namen: „*Paralysis idiopathica*“ für unrichtig.“

Es ist wohl nicht zu viel mit der Behauptung gesagt, daß Heine es vor allem war, der der künftigen pathologisch-histologischen Erforschung die richtigen Wege, nämlich nach dem Rückenmark hin, gewiesen hat und somit in gewissem Sinne als Begründer auch der Pathogenese der nach ihm benannten Krankheit gelten muß.

Von Heine bis Charcot, Roger und Damaschino. Die von Heine zitierten Sektionsergebnisse betreffen zum Teil Lähmungen bedingt durch andersartige Erkrankungen; in einem Fall aber (Longet — *Anatomie et Physiologie du système nerveux* T. I) handelt es sich um einen Fall von paralytischem Klumpfuß, bei dem starke Atrophie der vorderen Wurzeln und der den entsprechenden Ischiadicus bildenden Lumbal- und Sakralnerven gefunden wurde, das Rückenmark aber normal war. — Ein anderer Fall (Hutin) betraf sicher eine alte spinale Kinderlähmung, und es ergab sich bei der Sektion eine enorme Atrophie des Rückenmarks — also der erste positive, wenn auch nur grobanatomische Rückenmarksbefund.

Das Verdienst, die erste genaue histologische Untersuchung vorgenommen zu haben, kommt dem Franzosen Cornil (1863) zu (49jährige Frau, die seit 47 Jahren an den Folgen der Kinderlähmung litt). Cornil fand beträchtliche Atrophie der Vorderseitenstränge, besonders im Dorsal- und Lumbalmark, ferner amyloide Körper im grauen Vorderhorn, besonders in der Umgebung der Gefäße. Cornil geht aber am wesentlichsten Befund vorbei, obwohl er ihn beobachtet, beschreibt und sogar abbildet: „On voit une cellule nerveuse, qui est du reste la seule qui montrait cette préparation; mais sur des coupes plus épaisses nous avons vu que les cellules nerveuses étaient intactes et avaient conservé leurs rapports normaux.“ Cornil sah also das Fehlen der Ganglienzellen,

würdigte es aber nicht; im übrigen wurde sein Befund bald darauf bestätigt durch Laborde (1864), der bei der Untersuchung von 2 Fällen gewuchertes Bindegewebe in den Vorder- und Seitensträngen feststellte, die Ganglienzellen dagegen „parfaitement saines“ fand.

Einen bedeutsamen Schritt weiter gingen 1865 Prévost und Vulpian, die neben einer Atrophie der Vorder- und Seitenstränge auch eine Atrophie des grauen Vorderhorns und Verminderung der Ganglienzellenzahl fanden. Ein Befund, der 1868 durch Lockhart Clark bestätigt wurde. Diese Autoren sahen also den wichtigsten Befund, nahmen auch von ihm beschreibend Notiz, erkannten aber nicht, daß er zur Erklärung des Zustandekommens der Lähmung die wesentlichste unter den gesehenen Veränderungen war.

Das blieb einer Arbeit vorbehalten, die man deshalb nicht ohne Grund als den eigentlichen Beginn der pathologisch-histologischen Erforschung der Kinderlähmung bezeichnet. Charcot und Joffroy erhoben 1870 bei der Sektion einer 40 jährigen Frau, die seit dem 7. Lebensjahr durch Kinderlähmung gelähmt war, im wesentlichen die gleichen Befunde, wie die letztgenannten Autoren, erkannten aber die grundlegende pathologische Bedeutung des Ganglienzellenverlustes, indem sie die geistreiche Hypothese von der Bedeutung der Ganglienzelle als einer Art trophischen Zentrums für die zugehörigen Nerven und Muskeln anknüpften und mit dieser Theorie ein Verständnis für das Auftreten der Lähmungen und die nachfolgende Muskelatrophie ermöglichten. Die Untersuchung von Charcot und Joffroy ist aber nicht allein als Ausgangspunkt dieser allgemein angenommenen neurophysiologischen Lehre bedeutsam, sondern auch wegen weiterer Schlüsse, die diese Autoren bezüglich der Pathologie der Kinderlähmung anschlossen. Wegen der auffallenden Bevorzugung ganz bestimmter motorischer Ganglienzellengruppen, besonders in der Lendenanschwellung, und unter Hinzunahme der Beobachtung des Fehlens eigentlich entzündlicher oder hämorrhagischer Vorgänge nehmen Charcot und Joffroy eine Primäraffektion der Ganglienzellen an, die erst sekundär eine gewisse Reaktion des umgebenden interstitiellen Gewebes nach sich zieht.

Dieser Beobachtung Charcots und Joffroys folgte noch im gleichen Jahre eine bestätigende Beobachtung von Parrot und Joffroy, die sich auch der theroretischen Auffassung der erstgenannten Untersucher anschlossen. Dabei erhoben sie aber einen Befund, der für die Weiterentwicklung der Frage von größter Bedeutung war. Sie fanden (bei einem 3 Jahre alten Kind, 1 Jahr nach Ausbruch der Lähmung) vermehrte, verdickte und mit Körnchenzellen infiltrierte Gefäße mit dem bemerkenswerten Hinweis, daß diese Veränderungen auch da vorhanden

sein können, wo die Ganglienzellen normal erscheinen. Da sie indes anderseits auch Ganglienzellenschwund fanden ohne wesentliche Gefäßalteration hielten sie an der Charcotschen Theorie fest. Bereits im nächsten Jahre (1871) konnten Roger und Damaschino bei der Untersuchung etwas frischerer Fälle (2½, 6 und 13 Monate alte Fälle) wiederum starke Gefäßveränderungen sowie Kernvermehrung in den grauen Vorderhörnern feststellen. Sie lassen bereits, ohne sich endgültig zu entscheiden es dahingestellt sein, ob wirklich der Prozeß im Sinne Charcots ein primär parenchymatöser oder ein primär interstitieller ist.

Jedenfalls war durch diese letzten Untersuchungen ausgeschlossen, daß es sich um einfach degenerative Vorgänge handelte; es war zweifellos ein entzündlicher „myelitischer“ Prozeß. Die Diskussion der Frage nun, ob es sich um eine primär parenchymatöse oder primär interstitielle Entzündung handelt, zieht sich wie ein roter Faden durch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen der folgenden Jahrzehnte bis auf unsere Tage hin.

Der Streit um die Charcotsche Lehre. Die Diskussion scheint auf den ersten Blick recht müßigen „akademischen“ Inhalts zu sein. Wie Wick man hervorhebt, ist sie das deshalb nicht, weil bei Annahme einer primär interstitiellen Entzündung die Schwierigkeit entsteht, wie sich der im klinischen Verhalten in der Mehrzahl der Fälle geradezu „systematisch“ erscheinende Symptomenkomplex erklärt.

a) **Untersuchung chronischer Fälle.** Bei der Diskussion dieser Streitfrage mußte man sich zunächst auf die Untersuchung chronischer abgelaufener Fälle beschränken. Als erster bestätigt Roth die Befunde von Roger und Damaschino, zieht aber zugleich die letzte Konsequenz, indem er die interstitiellen Veränderungen als primär, die Ganglienzellendegeneration als sekundär ansieht. Im gleichen Sinne entscheidet sich Schultz (1875), der besonders darauf hinweist, daß oft nur einzelne Gruppen der Ganglienzellen befallen werden, was nicht denkbar wäre, wenn es sich um einen primär parenchymatösen Prozeß handelte. Gegen Charcots Lehre wandten sich dann noch weiter Erb, Leyden (1875), Turner (1879), Taylor (1879), Eisenlohr (1880), Archambault und Damaschino (1883), die insbesondere auf die Häufigkeit der perivaskulären Infiltrate hinweisen und den ganzen Prozeß als eine diffuse Myelitis auffassen mit Neigung zu intensiverer Lokalisation an bestimmten Stellen. Eisenlohr beobachtete übrigens, daß auch die Hinterhörner und die weiße Substanz ergriffen sein können. Kawka (1889) stellt in Serienschnittuntersuchungen die Abhängigkeit der Herde von den Gefäßveränderungen fest. Gegen Charcots Lehre wenden sich weiter noch auf Grund der Untersuchung

chronischer Fälle Jagic, Hoche, van Gehuchten, Bielschowsky u. a.

Anderseits sind der Charcotschen Lehre auch Verfechter erstanden, so in Dejerine (1878) und Stadelmann (1883), vor allem aber in von Kahl den (1893 und 1901), der auf Grund der Untersuchung von 5 chronischen Fällen hervorhebt, daß seines Erachtens die nachgewiesenen interstitiellen Veränderungen nicht derart seien, daß die Annahme eines primär interstitiellen Prozesses nötig sei. In seiner Auffassung wurde er allerdings stark beeinflusst, wenn nicht beherrscht von seinen theoretischen Ansichten über die Entzündung, die er im Anschluß an Weigertsche Lehren stets als primär parenchymatös betrachtete, wenn sie ein parenchymatöses Organ betrifft.

Wieder andere Autoren nehmen eine vermittelnde Stellung zwischen diesen beiden Extremen ein (Schmaus, Schwalbe, Lövegren, Praetorius), indem sie an die Möglichkeit einer gleichzeitigen Doppelschädigung, also sowohl des Interstitiums als des nervösen Parenchyms, denken und die Schwierigkeiten betonen, auf morphologischem Wege die Frage zu lösen.

Gelegentlich aller dieser Studien wurde gleichzeitig die wichtige Erkenntnis gewonnen, daß auch beim Erwachsenen dieselben Prozesse vorkommen wie beim Kinde (vgl. S. 15), nachdem 1873 Gombault zum ersten Mal die von Duchenne geschaffene Lehre bewiesen hatte, daß es eine spinale Lähmung des Erwachsenen analog der spinalen Kinderlähmung gibt.

b) Untersuchung frischer Fälle. Die Untersuchung chronischer Fälle hat also den Streit um die Charcotsche Lehre nicht entscheiden können. Um so mehr erhoffte man von der Untersuchung akuter, frischer Fälle.

Die ersten ausgedehnten und grundlegenden Untersuchungen hierüber verdanken wir Reißler. Er fand bei der Untersuchung von drei akuten Fällen neben Degeneration der Ganglienzellen auch interstitielle Veränderungen; er tritt aber trotz starker Beteiligung des Zwischengewebes für eine primäre Ganglienzellenauffektion ein, da „die Krankheit in der näheren oder ferneren Umgebung der Zellen keine so konstanten oder so beschaffenen sichtbaren Veränderungen hervorgerufen hat, daß dieselben als für die Erzeugung der resp. Degenerationsformen ausreichende oder doch wenigstens als bei denselben mitwirkende Kausalmomente aufgestellt werden könnten“. Reißler stützt sich besonders auf einen Fall, bei dem er starke Ganglienzellendegeneration, dagegen geringe Veränderungen der Stützsubstanz fand. Übrigens gibt Reißler durchaus die Möglichkeit zu, daß die Krankheitsursache auch auf die Gefäßwände wirkt. Wir verdanken Reißler weiter den ersten

anatomischen Nachweis einer Mitbeteiligung der Pia mater an der Erkrankung. — Der Anschauung Rißlers schließen sich Leegard (1889), Gowers (1892), sowie (1903) Mönckeberg an. Letzterer fand bei einem Fall von Landry'scher Paralyse eine Poliomyelitis acutissima. Mit Bezug auf die Theorie, welche die Lokalisation der Herde von der Gefäßverteilung abhängig macht, weist er auf die Schwierigkeiten hin für die Erklärung, „wovon die Bevorzugung dieses oder jenes Gefäßgebietes, speziell bei der Kinderlähmung diejenige der Zentralgefäße“ abhängt. Er empfindet es auch nicht als eine besonders glückliche Interpretation, wenn „besondere Eigentümlichkeiten der Gefäßwandungen bzw. ein besonderes Verhalten des Gewebedrucks der betreffenden Gegend“ (Goldscheider) dafür in Anspruch genommen werden. Im Anschluß an Weigerts Entzündungslehre nimmt Mönckeberg eine primäre Ganglienzellenschädigung und erst sekundär eine Alteration der Gefäßwand an, die dadurch für emigrierende Leukozyten durchlässiger wird. „Wir sehen also in der Poliomyelitis acuta das typische Bild der Entzündung eines parenchymatösen Organs.“ Ganz neuerdings (1911) ist noch Cassirer für die Anschauung der primären Ganglienzellenalteration eingetreten.

Im übrigen läßt es sich nicht verkennen, daß mit der Mehrung der Untersuchung akuter Fälle das Zünglein an der Wage entschieden mehr nach der Anschauung neigt, die für einen primär interstitiellen, speziell vaskulären Prozeß eintritt. Einige Untersucher wie Dauber (1893/94 — ein 5 Tage alter Fall), Redlich (1894 — ein 10 Tage alter Fall), Medin (1898), Neurath (1905, ein dreitägiger Fall) lassen zwar die Frage, ob primär parenchymatös oder primär interstitiell auch auf Grund der Untersuchungen akuter Fälle noch offen und neigen dazu, beide Gewebsalterationen als vorhanden anzunehmen. Die Mehrzahl der Untersucher aber wendet sich ganz entschieden der „interstitiellen“ Theorie zu. Vor allem Goldscheider (1893, ein 12tägiger Fall), der besonders auf die intensive Beteiligung der Gefäße hinweist und die Anschauung vertritt, daß die Lage der poliomyelitischen Herde nur von ihnen bestimmt wird. Er hebt (besonders im Anschluß an anatomische Arbeiten Kadyis) das besondere Befallensein der Zentralarterie hervor, deren Alterationen erst sekundär durch Ernährungsstörungen die Degeneration der Ganglienzellen bedingen. Ebenso sieht Siemerling (1894, ein 8tägiger Fall) in den Gefäßalterationen den Schwerpunkt der Erkrankung. Der gleichen Anschauung schließen sich in der Folgezeit noch Bickel und Röder (1898), Bülow - Hansen und Harbitz (1899), Matthes (1899), Placzek (1901), Marinesco (1901) und Batten (1904) an. —

Wickmans Untersuchungen. Besonders aufklärend wirkten die

Untersuchungen Wickmans (1905), nicht allein wegen ihres Umfanges (7 akute Fälle, davon 3 Rißlersche Fälle nachuntersucht und 2 Fälle im Reparationsstadium) und wegen der Gründlichkeit ihrer Durchführung sowie Klarheit ihrer Beschreibung, sondern vor allem wegen der sachverständigen gründlichen kritischen Durcharbeitung der strittigen Punkte in der Pathologie und Pathogenese der Poliomyelitis. Wickman rollte — eigentlich zum ersten Mal — die gesamten für die Pathogenese wichtigen Fragen auf, wie Eintrittspforte, Infektionswege, Verbreitungsweise und Angriffspunkte des Virus. Die aus seinen überaus gründlichen Studien gewonnenen Schlußfolgerungen sind außerordentlich bemerkenswert. Im Jahre 1910 hat dann der gleiche Autor durch Untersuchung von 7 weiteren akuten Fällen seine Erfahrungen noch vervollständigt.

Im folgenden werde ich zunächst nicht genauer auf die tatsächlichen Befunde eingehen, die Wickman in seinen bewundernswert fleißigen Studien, welche Serienschnittuntersuchungen von Stücken aus fast allen Teilen des Zentralnervensystems betreffen, erhielt. Bei der Schilderung der von mir bei der experimentellen Affenpoliomyelitis erhobenen histologischen Befunde werde ich jedesmal vergleichend auf die Feststellungen beim Menschen eingehen, wobei ich mich insbesondere an Wickmans Beschreibungen halten werde, deren Beurteilung dank der Durchsichtigkeit seiner Darstellung sowie dank den vorzüglichen beigegebenen Abbildungen dem Laien, als welchen ich mich in pathologisch-anatomischen Fragen betrachten muß, sehr erleichtert wird. Dagegen seien zunächst in gedrängter Kürze die wesentlichsten unter den theoretischen Schlußfolgerungen Wickmans skizziert.

Wickman fand bei der Poliomyelitis acuta sowohl der Kinder wie der Erwachsenen — wobei er übrigens wieder die völlige Identität der Läsionen feststellte —, daß die Symptome der Heine-Medinschen Krankheit durch einen Entzündungsprozeß im Zentralnervensystem verursacht werden. Dieser Prozeß beschränkt sich nicht nur auf das Rückenmark, sondern greift in Form disseminierter Herde auch auf Medulla, Pons, Cerebellum, Cerebrum und Meningen über. Es handelt sich also im Grunde um eine disseminierte Meningo-Myelo-Encephalitis. Innerhalb des Rückenmarks sind nicht nur die grauen Vorderhörner, überhaupt nicht nur die graue Substanz, sondern auch die weiße Substanz und Pia mater ergriffen, am intensivsten allerdings in der Regel die Vorderhörner, besonders in der Hals- und Lumbalan-schwellung. Die Schwankungen der Intensität des Entzündungsprozesses entsprechen dem Gefäßgehalt der befallenen Partien. Es finden sich parenchymatöse und interstitielle Veränderungen nebeneinander, jedoch so, daß die letzteren besonders stark ausgeprägt sind. Niemals

findet man Ganglienzellenveränderungen ohne interstitielle Läsionen, wohl aber gelegentlich das Umgekehrte. Es handelt sich also um einen vorwiegend interstitiellen Prozeß von infiltrativem Charakter und von lymphozytärem Typus. Die Infiltrate sind hauptsächlich geknüpft an die Gefäße und abhängig von der Gefäßverteilung. Neben den Infiltraten kommt gelegentlich dem entzündlichen Ödem erhebliche pathologische Bedeutung zu.

Die Verbreitung der Entzündung erfolgt innerhalb des Nervensystems in den Lymphscheiden der Gefäße, der Transport des Erregers von der Infektionsstelle aus nach dem Rückenmark hin wahrscheinlich auf den perineuralen Lymphwegen. Als Eingangspforte kommt auf Grund klinischer Erfahrungen (Magen-Darmsymptome im Prodromalstadium, Beginn der Lähmung an den unteren Extremitäten) hauptsächlich wohl der Magen-Darm-Kanal in Betracht.

Als wichtiges Nebenergebnis der Wickmanschen Untersuchungen ist hervorzuheben, daß er die anatomisch-histologische Identität von Landryscher Paralyse sowie von gewissen Formen der Myelitis acuta mit der Poliomyelitis feststellte. Es bildeten somit diese pathologisch-anatomischen Untersuchungen für Wickman eine wichtige Vorbereitung seiner späteren klinischen Studien, die ihm jedenfalls das „Zusammenschauen“ symptomatologisch so verschiedener und gleichwohl ätiologisch identischer Krankheitsbilder erleichterten. Es fielen die grundlegenden klinischen Forschungsergebnisse Wickmans ihm als wohlverdiente reife Frucht seiner sorgfältigen pathologisch-anatomischen Vorstudien in den Schoß.

Neuere Untersucher. Den Wickmanschen Untersuchungen sind noch eine ganze Anzahl neuerer Beobachtungen nachgefolgt (Forssner und Sjövall, Harbitz und Scheel, Barnes und Miller, Kadwalader, Marburg, Hoffmann, Hochhaus, Bauer, Strauß, Beneke, Pirie, Marchand). Hervorzuheben sind unter diesen, und zwar nicht nur wegen ihres Umfanges (13 Fälle), diejenigen von Harbitz und Scheel, insofern als sie in einem Punkt etwas von der Auffassung Wickmans abweichen. Sie nehmen an, daß nicht nur auf lymphogenem, sondern auch auf hämatogenem Wege die Infektion des Zentralnervensystems zustande kommt, und zwar zuerst die der Meningen. Von hier aus verbreite sich erst der Prozeß mit den Gefäßen ins Rückenmark. Forssner und Sjövall heben die große Bedeutung der Neuronophagie, d. h. der Vernichtung der Ganglienzellen durch leukozytäre Freßzellen, hervor, und Wickman, der in seinen ersten Untersuchungen nur nebenbei auf diese Vernichtungsart der Ganglienzellen aufmerksam gemacht hatte, erkennt in seiner späteren Arbeit die große Rolle der Neuronophagie ebenfalls an. Weiter haben Forssner und Sjövall

das Verdienst, als erste gezeigt zu haben, daß auch die Intervertebralganglien befallen werden, ein Befund, den Marburg, Strauß, Harbitz und Scheel und Bauer bestätigten. Wickman hat in seiner letzten Arbeit den interessanten Befund eines Rundzelleninfiltrates im subperikardialen Fettgewebe mitgeteilt.

Soweit also die durch pathologisch-histologische Untersuchung an Poliomyelitis verstorbener Menschen gewonnenen Resultate. Nachdem es möglich ist, am Affen künstlich ein der Erkrankung des Menschen geradezu gleiches Krankheitsbild zu erzeugen, konnte man hoffen, über die mancherlei durchaus noch nicht einmütig beantworteten Fragen der Pathologie und Pathogenese weiter ins klare zu kommen.

Probleme der Pathogenese. Wir wollen das im folgenden versuchen, wobei es sich hauptsächlich um die Beantwortung folgender Fragen handeln wird:

1. Welches ist die gewöhnlichste Eintrittspforte des Erregers der Heine - Medinschen Krankheit?
2. Auf welchem Wege gelangt das Virus zum Gehirn und Rückenmark?
3. Wie erfolgt seine Weiterverbreitung im Zentralnervensystem?
4. Wo liegen seine Angriffspunkte im Zentralnervensystem?

2. Verteilung und Infektionswege des Virus im Organismus.

Nachweis des Virus in den Organen. Für die Beantwortung der eben aufgeworfenen Fragen wird zunächst die Feststellung wichtig sein, wo wir das Virus im Organismus antreffen. Man darf wohl dabei voraussetzen, daß die im toten Organismus erhobenen Virusbefunde der Verteilung des Erregers im lebenden Körper entsprechen, da es sich um ein so haltbares Virus handelt. Sodann werden wir scharf trennen müssen die Virusbefunde im Organismus des Menschen einerseits und des Affen andererseits, da die Erkrankung des Affen bisher nur künstlich erzeugt werden kann, und zwar mit Hilfe von Infektionsmethoden, bei denen wir zum Teil bestimmt wissen, daß sie dem natürlichen Infektionsmodus nicht entsprechen, oder bei denen wir zum mindesten sehr unsicher sind, ob sie wirklich leidlich getreue Nachahmungen der natürlichen Infektion darstellen. Der bisher einzige Weg, das Virus nachzuweisen, ist der Affenversuch, und zwar kommt vor allem wegen der Sicherheit des Infektionserfolges die intrazerebrale Injektionsmethode für diesen Zweck in Frage.

a) **Beim Menschen.** Wie schon in dem Kapitel Ätiologie des näheren ausgeführt ist, glückte der Virusnachweis zuerst im Rückenmark an Heine-Medinscher Krankheit verendeter Menschen, wo auch a priori Virusbefund zu erwarten war. Auch im Gehirn, speziell in der Gehirnrinde, ist das Virus gefunden worden; mit welcher Regelmäßigkeit es sich hier findet, und ob es speziell auch in allen Fällen mit klinisch rein spinalen Symptomen sich dort findet, muß noch dahingestellt bleiben.

Völlig negativ waren dagegen bisher alle Versuche, das Virus im Liquor cerebrospinalis nachzuweisen, was um so bedauerlicher ist, als bei positivem Virusbefund hierdurch eventuell eine Frühdiagnose ermöglicht worden wäre. Ich selbst habe die Lumbalflüssigkeit von zwei ganz akuten schweren Fällen auf Affen verimpft; der eine der beiden Fälle befand sich sogar im allerersten Beginn der Lähmung. Die gleichen gänzlich negativen Ergebnisse hatten Flexner und Lewis, die schon im Jahre 1907 Lumbalflüssigkeit Affen intraspinal und intraperitoneal resultatlos verimpften; nicht anders fielen Versuche von Leiner und v. Wiesner, Strauß und Huntoon, Netter, Potpeschnigg und Selter aus. Die gleichen negativen Resultate wurden von einer ganzen Reihe von Untersuchern für das Blut akut erkrankter oder an Poliomyelitis verstorbener Individuen festgestellt.

Bei den mannigfachen Analogien zwischen Poliomyelitis und Hundswut dachte ich an die Möglichkeit, daß eventuell das Poliomyelitisvirus ebenso wie der Hundswuterreger durch besondere Beziehungen zu den Speicheldrüsen ausgezeichnet sei. Ich verimpfte deshalb von einem akut verstorbenen Fall Emulsionen aus der Parotis und aus dem Pankreas je einem Affen intrazerebral — ebenfalls ohne Ergebnis. Es handelt sich um einen Fall, in dem das Virus im Zentralnervensystem in sehr infektionstüchtiger Form gefunden wurde (vgl. S. 57). Um die Frage der Ausscheidung des Virus beim Menschen zu prüfen, sammelte ich von verschiedenen an Poliomyelitis erkrankten Kindern Speichel und Mundsekret und filtrierte das mit Kochsalzlösung etwas verdünnte Material durch ein Berkefeld-Filter. Die intrazerebrale Verimpfung des Filtrates auf einen Affen hatte indes keinen Effekt.

Der einzige Befund von Poliomyelitisvirus im Menschenkörper außerhalb des Zentralnervensystems wurde von Flexner und Lewis gewonnen. Sie fanden bei einem an akuter Poliomyelitis verendeten Kinde das Virus in den Mesenterialdrüsen; sie wiesen es nach durch Verimpfung einer Drüsenemulsion auf einen Affen, der nach 10 tägiger Inkubationszeit erkrankte. Im übrigen ist es also beim Menschen nicht gelungen, außerhalb der nervösen Zentral-

organe das Virus nachzuweisen. Es ist aber zu beachten, daß diese Versuche über die Verteilung des Virus im Menschenkörper noch recht wenig zahlreich sind und sehr der Erweiterung bedürfen. Indentius bilden vorläufig die gleich zu schildernden Untersuchungen am Affen in dieser Richtung eine wertvolle Ergänzung.

b) Beim Affen. Auch beim Affen ist in erster Linie das Zentralnervensystem, namentlich das Rückenmark, der Sitz des Virus. Wir finden es in der Regel besonders reichlich in den den gelähmten Gliedern entsprechenden Teilen des Rückenmarks. Um möglichst sicheren Infektionserfolg zu erzielen ist darauf zu achten, besonders diejenigen Segmente zur Verimpfung zu wählen, die akut gelähmten Gliedern entsprechen. In Übereinstimmung mit der Ausdehnung der histologisch nachweisbaren Läsionen findet sich das Virus auch in Medulla Pons und Gehirn, kurz, es kann in allen Teilen des Zentralnervensystems sich finden.

Für den Liquor cerebrospinalis lauten auch hier die meisten Angaben (Landsteiner und Leyditt, Leiner und v. Wiesner, Römer) negativ, auch bei Verwendung der verschiedenartigsten Infektionsmethoden. Nur Flexner und Lewis erhielten positive Resultate allerdings nur dann, wenn sie bei intracerebral oder intraspinal mit Erfolg geimpften Affen die Lumbalflüssigkeit sehr früh, wenn möglich noch vor Ausbruch der Lähmungen, entnahmen und verimpften. Sie knüpfen an diesen Befund die Hoffnung einer frühdiagnostischen Verwertung des Affenversuches mit Hilfe der Liquor-Verimpfung, zumal sie vor Ausbruch der Lähmungen auch sonstige Anzeichen einer frischen Pfa-Infektion, wie vermehrte Flüssigkeit, erhöhte Eiweißmenge, Trübung der Lumbalflüssigkeit, fanden, auch beim Menschen soll nach ihren Angaben der Liquor cerebrospinalis vor Ausbruch der Lähmungen das gleiche Aussehen haben. Immerhin ist zu beachten, daß wirklich positiver Virusbefund bisher nur bei dem künstlich, und zwar intracerebral bzw. intraspinal geimpften Affen erhoben wurde, also nach einem Infektionsmodus, der sicher der natürlichen Ansteckung des Menschen nicht entspricht. Flexner und Lewis haben übrigens hervor, daß beim Affen, wenn erst die Lähmungen ausgebrochen sind, und der Liquor cerebrospinalis entsprechend dem Befunden beim Menschen klar erscheint, die Lumbalflüssigkeit das Virus nicht mehr in infektiöser Form enthält.

Im Blute gelähmter Affen ist es uns selbst nicht geglückt, das Virus nachzuweisen, auch Flexner und Lewis sowie Leiner und v. Wiesner haben in der Hauptsache das Blut frei vom Erreger gefunden. Die österreichischen Autoren konnten nur einmal, und zwar nach Ausbruch der Lähmungen, dagegen nie im Inkubationsstadium

das Virus im Blut finden, eine für die Frage der hämatogenen Entstehung der Erkrankung wichtige Feststellung. Flexner und Lewis glückte es in einem Fall ebenfalls erst nach Ausbruch der Lähmungen durch Verimpfung enorm großer Mengen Blutes (25 cem intravenös) einen Infektionserfolg zu erzielen; der Affe erkrankte erst nach 17 Tagen, es ist also selbst in dieser beträchtlichen Blutmenge das Virus offenbar nur in spärlicher Menge vorhanden gewesen.

Völlig resultatlos verliefen auch die Versuche der Verimpfung von Milzbrei, Lebersubstanz, Nierenaufschwemmungen und Knochenmark (Flexner und Lewis, Leiner und v. Wiesner) und ergänzen somit noch einmal die negativen Blutbefunde. Es ist schon auf Grund dieser Feststellungen sehr unwahrscheinlich, daß auf dem Blutwege eine beträchtlichere Ausstreuung des Virus stattfindet.

Zur Beantwortung der Frage der Ausscheidung des Virus dienen Verimpfungsversuche verschiedener Sekrete und Exkrete, die ebenfalls im wesentlichen resultatlos verliefen. Speichel, Galle, Harn und Darminhalt wurden von verschiedenen Untersuchern frei von Virus befunden. Wir selbst konnten sogar mit dem Dünndarminhalt eines Affen keinen Infektionserfolg erzielen, bei dem gastro-intestinale Symptome, starke Schwellung der Mesenterialdrüsen und starke Infektion der Mesenterialdrüsen mit dem Pm.-Virus den Gedanken einer Ausscheidung des Virus besonders nahelegten.

Der Affe Nr. 50 (Rhesus) erhält am 25. IV. 1910 ein durch ein Berkefeld-Filter filtriertes Dünndarminhalt-Extrakt eines solchen Affen gleichzeitig intrazerebral (1 cem) und intraperitoneal (5 cem) und blieb danach dauernd gesund.

Wir hatten anfangs an die Möglichkeit einer Ausscheidung des Virus mit dem Darminhalt gedacht, finden aber sowohl in unseren Versuchen als auch in denen der anderen Experimentatoren keine Stütze dafür, zumal auch die Verimpfung der Magen-Darm-Schleimhaut selbst (Flexner und Lewis, Leiner und v. Wiesner) bisher resultatlos verlief. Im Speichel haben übrigens Landsteiner und Levaditi einmal das Virus gefunden, möchten aber diesem Befund keine große Bedeutung beilegen, da sie in späteren Versuchen stets negative Resultate hatten und überdies Leiner und v. Wiesner entsprechend unseren Untersuchungen am Menschen die Speicheldrüsen (Parotis und Submaxillaris) stets virusfrei fanden.

Bis hierhin erzielten also die Verimpfungen von Affenorganen im wesentlichen keine Resultate. Für die Frage der Pathogenese wichtiger sind die nachfolgenden positiven Experimente. Flexner und Lewis gingen von der Überlegung aus, daß die Heine-Medinsche Krankheit

in ihrem epidemiologischen Verhalten in vielen Punkten der Meningitis epidemica sehr ähnelt (siehe Kapitel V). Da sie nun in früheren Versuchen schon nachgewiesen hatten, daß bei intrazerebral geimpften Affen der Meningokokkus in den Nasenrachenraum ausgeschieden wird, und umgekehrt nach Infektion vom Nasenrachenraum aus das Virus nach den Meningen wandert, legten sie sich die Frage vor, ob auch bei der Poliomyelitis die Nasenrachenschleimhaut in ähnlicher Weise als Eintritts- und Ausscheidungsstelle des Virus in Frage kommt. Sie konnten in der Tat nachweisen, daß bei intrazerebral geimpften Affen das Virus in der Nasenpharynxschleimhaut erscheint, indem Berkefeld-Filtrate der Schleimhautaufschwemmungen auf Affen intrazerebral verimpft prompt zu Lähmungen führten. Lediglich der Blutgehalt der Schleimhaut kann wohl nicht den Infektionserfolg erklären, da das Blut (vgl. die obigen Feststellungen) entweder virusfrei oder nur sehr schwach infiziert gefunden ist. Auch Leiner und v. Wiesner bestätigten die Resultate der amerikanischen Forscher; ebenso Osgood und Lukas, die bei intracerebral geimpften Affen die Nasenrachenschleimhaut 8 Wochen, selbst 6 Monate nach der Infektion noch virushaltig fanden. So sehr der Virusnachweis in der Nasenrachenschleimhaut gerade wegen der bestechenden Analogie mit der Meningitis epidemica zur Annahme verleitet, daß auf dieser Schleimhaut der Poliomyelitis-erreger ausgeschieden wird, muß doch beachtet werden, daß bisher völlig der Nachweis fehlt, daß auch wirklich im Sekret das Virus erscheint. Flexner und Lewis fanden entsprechend meiner obigen Untersuchung am Menschen den Nasenschleim beim Affen frei von Virus.

Von erheblicher prinzipieller Bedeutung ist der von Landsteiner und Levaditi gemachte Befund, daß nach erfolgreicher Infektion des Affen von der Nasenschleimhaut aus das Virus in den Bulbi olfactorii nachgewiesen werden konnte, also dem Nerven folgt.

Weiter sind von erheblicher Tragweite die Versuche, die sich auf die Beziehungen des Pm.-Virus zu den Drüsen erstrecken. Flexner und Lewis fanden in einem Versuch nach erfolgreicher subkutaner Infektion die Infektionsstelle unter der Haut selbst virusfrei, dagegen die regionäre Drüse sowie das Rückenmark virushaltig. Es hat also hier zweifellos eine Resorption des Virus auf dem Lymphwege stattgefunden. Noch wichtiger für die Frage der Beziehungen des Pm.-Virus zu den Drüsen scheint mir ein zuerst von Joseph und mir erhobener Befund. Wir stellten fest, daß nach intrazerebraler Impfung das Virus bei einem Affen in die Mesenterialdrüsen übergang.

Affe Nr. 38 war am 2. III. 1910 intrazerebral mit Pm.-Virus geimpft worden. Am 10. III. traurig, außerdem starker Durchfall. 11. III. Allgemeinbefinden ebenso. Geringe Parese aller 4 Extremitäten. 12. III.

völlige Lähmung. † mittags. — Die Autopsie ergibt im Rückenmark den typischen histologischen Befund. Auffallend war nun eine starke Schwellung der Mesenterialdrüsen, die bis gut bohnergroß erschienen, ferner starke Rötung der Darmschlingen sowie Schwellung der Follikel im Dünndarm und Schwellung der Peyerschen Plaques. Die bei bakteriologischer Prüfung sich als bakterienfrei erweisenden Mesenterialdrüsen werden in 50 proz. Glycerin eingelegt und am 22. III. aus einer Emulsion dieser Drüsen der Affe Nr. 42 intrazerebral geimpft. Gesund bis zum I. IV. Am 2. IV. plötzlich schwere Paralyse der hinteren Extremitäten und Parese der vorderen Extremitäten, die im Laufe des Nachmittags noch zunehmen. Abends besteht völlige Paraplegie aller Extremitäten. Am 3. IV. † gefunden. Histologisch sehr typische und intensive Veränderungen.

Die Bedeutung, die dieser Nachweis für die Bewertung klinischer Symptome und pathologisch-anatomischer Befunde hat, wird später erörtert werden. Flexner und Lewis fanden im Gegensatz zu dieser Untersuchung die Mesenterialdrüsen virusfrei selbst bei Einspritzung des Virus in den Magen-Darm-Kanal. Hingegen bringen die mehr systematischen Untersuchungen Leiners und v. Wiesners eine Bestätigung und Ergänzung unseres Befundes. Bei intrazerebral geimpften und sämtlich in den ersten Krankheitstagen getöteten Affen fanden sie die Hals- und Submaxillardrüsen, die Mesenterialdrüsen und die prävertebralen Lymphdrüsen virushaltig, die Inguinaldrüsen dagegen frei vom Erreger. Soweit also diese Untersuchungen allgemeinere Schlüsse zulassen, scheint es, daß nach intrazerebraler Infektion das Virus beim Affen in die dem Rückenmark näher gelegenen Drüsen leicht übergeht. Leiner und v. Wiesner hatten übrigens den Eindruck, daß die Verimpfung des Drüsenvirus in der Regel nicht sehr schwere Erkrankungsformen erzeugte.

Schlußfolgerungen. Die im vorstehenden aus den verschiedenen Arbeiten zusammengetragene Kasuistik wirkt auf den ersten Blick vielleicht etwas verwirrend; gleichwohl bieten diese Untersuchungen über die Verteilung des Virus im Menschen- und Affenkörper ein außerordentlich einheitliches Bild, wenn wir das Gesamtergebnat überblicken. Wir entnehmen ihnen, daß das Virus beim Menschen und Affen durch eine ganz hervorragende Elektivität zum Zentralnervensystem ausgezeichnet ist, wo es sich zweifellos in größten Mengen findet. Im Gegensatz dazu bleiben die übrigen Organe nahezu völlig verschont. Höchst bemerkenswert ist weiter die auffallende Beziehung des Pm.-Virus zum Lymphsystem, indem der Erreger sich offenbar gern in den an Lymphgewebe reichen Organen verbreitet. Wenn auch der Befund des Virus in den Mesenterialdrüsen beim Menschen nicht ganz eindeutig ist, da er hier einfach der Ausdruck des Eintritts des Virus im Darm sein kann, so kann es nach den entsprechenden Befunden beim intrazerebral geimpften

Affen keinem Zweifel unterliegen, daß das Virus besondere Neigung hat, sich im Lymphgewebe zu verbreiten und wahrscheinlich zu vermehren. Ich selbst neigte anfangs dazu, den Befund von Virus in den Mesenterialdrüsen beim intrazerebral geimpften Affen auf eine hämatogene Infektion zu beziehen; wenn ich aber nunmehr die gesamten Resultate über die Verteilung des Virus überblicke und dabei besonders die Tatsache mir vergegenwärtige, daß das Blut in der Regel frei von Virus ist, so scheint es mir am wahrscheinlichsten, daß wegen der besonderen Affinität zum Lymphsystem das Virus auch auf lymphogenem Wege die Drüsen erreicht. Die besonderen Beziehungen zu den Lymphwegen beweist auch der Virusbefund in der Nasenpharynxschleimhaut. Denn entsprechend der Vorstellung von Flexner und Lewis gelangt das Virus höchstwahrscheinlich von den Meningen aus auf dem Wege der Lymphbahnen in diese Schleimhaut. Daß tatsächlich eine solche offene Verbindung zwischen Meningen und Nasenrachenraum besteht, haben Key und Retzius bewiesen, indem sie durch Injektion des Subarachnoidealraums auch die Lymphgefäßgebiete der Nasenschleimhaut injizieren konnten. Weiter spricht in dem oben erwähnten Sinne einer besonderen Affinität des Pm.-Virus zum Lymphsystem sein Auftreten in Schleimhäuten, die wie die der Nase und des Rachens durch einen besonderen Reichtum an lymphoidem Gewebe ausgezeichnet sind.

Infektionswege des Virus. Zur Beurteilung der Frage, welches die Infektionswege sind, die das Virus im Organismus einschlägt, ist neben den gleich nachfolgenden histologischen Untersuchungen vor allem wieder das Tierexperiment heranzuziehen. Bei allem, was wir über die Beziehungen des Virus zum Zentralnervensystem kennen gelernt haben, ist es ohne weiteres verständlich, daß die intrazerebrale Infektionsmethode der sicherste Infektionsmodus ist, was wohl allgemein bestätigt worden ist. Auch durch intraspinale Einführung scheint die Infektion leicht zu gelingen. Nach intrazerebraler Infektion beobachteten Leiner und v. Wiesner, daß das Auftreten der Lähmungen gewisse Gesetzmäßigkeiten zeigt, insofern als die Lähmungen sehr häufig an der der Impfstelle entgegengesetzten Seite begannen und besonders gern an der hinteren Körperhälfte einsetzten. Leiner und v. Wiesner geben an, ihre Impfungen meist in der Gegend der Zentralwindungen, und zwar stark scheitelwärts, ausgeführt zu haben. Wir selbst haben nach Kenntnisnahme dieser Beobachtungen der österreichischen Autoren unser eigenes Protokollmaterial in dem gleichen Sinne durchgeprüft und kommen dabei zu folgenden bemerkenswerten Ergebnissen. Vorausschicken muß ich, daß wir durch Zufall (infolge einer besonderen Stellung des Operationstisches) alle intrazerebralen Impfungen auf der

linken Schädelseite ausgeführt hatten, und zwar stets in der Gegend der Zentralwindungen. Weiter hatten wir sehr stark scheitelwärts geimpft und waren bei der Impfung nur so weit seitlich gegangen, daß eine Verletzung des longitudinalen Blutsinus mit Sicherheit vermieden wurde. Dieser letzten Tatsache entspricht zunächst der Befund, daß wir bei weitem in der Mehrzahl der Fälle die unteren Extremitäten zuerst gelähmt sahen. Weiterhin fanden wir bei 20 lediglich intrazerebral geimpften Affen, bei denen wir mit Sicherheit die Impfung links ausgeführt hatten, nur in einem einzigen Fall den Beginn der Lähmung an einer linken Extremität. In 8 Fällen war keine besondere Bevorzugung der einen Körperseite erkennbar; es muß aber hervorgehoben werden, daß wir, als wir die Beobachtungen eintrugen, noch nicht unser Augenmerk auf die besondere Beteiligung der einen oder der anderen Körperhälfte richteten. In nicht weniger als 11 Versuchen waren dagegen deutlich die rechten Extremitäten zuerst ergriffen. In der Mehrzahl der Fälle also war der Verlauf so, daß nach intrazerebraler links ausgeführter Infektion die Lähmung zuerst an der rechten hinteren Extremität begann, dann zuerst auf die linke hintere Extremität übergriff. Wenn eine vordere Extremität zuerst befallen war, war es mit einer einzigen Ausnahme stets die rechte, und die Lähmung griff dann erst auf die linke vordere, danach auf die hinteren Extremitäten über. Leider standen wir damals schon kurz vor dem Abbruch unserer experimentellen Untersuchungen. Es verdient aber immerhin die weitere Tatsache Beachtung, daß wir bei den beiden einzigen ad hoc auf der rechten Seite intrazerebral geimpften Affen die Lähmungen links beginnen sahen. Wenn diese Beobachtungen sich weiterhin bestätigen, so müssen wir wohl zu ihrer Deutung die Vorstellung zu Hilfe nehmen, daß der Erreger dem ganzen Neuron entlang sich ausbreitet, jedenfalls in dieser Richtung besonders rasch seine Verbreitung findet. Vermutlich erfolgt hier seine Ausbreitung in den das Neuron begleitenden Lymphwegen, bei denen wir dann allerdings eine lediglich isolierte Leitung voraussetzen müssen. In dieser Richtung sind indes noch zahlreiche intrazerebrale Infektionsversuche mit absichtlicher reichlicher Variation der Einführungsbedingungen nötig.

Unter den verschiedenen erfolgreichen Infektionsmethoden des Affen verdienen besonderes Interesse die direkten Nervenimpfungen. Übereinstimmend geben hier die Untersucher (Flexner und Lewis, Landsteiner und Levaditi, Leiner und v. Wiesner) an, daß nach der — übrigens auch sehr sicher wirksamen — Nervenimpfung die Lähmungen ausnahmslos in dem den geimpften Nerven entsprechenden Gliede beginnen. Es spricht das eindeutig für die schon von Wickman, Harbitz und Scheel angenommene

Verbreitung des Virus auf dem Nervenwege. Eine besonders beweisende Versuchsanordnung in diesem Sinne wählten Leiner und v. Wiesner, indem sie in einem Kontrollversuch bei einem Affen den Nervus ischiadicus abklemmten, dann peripherwärts infizierten und nach erfolgter Infektion an der Abklemmungsstelle abbanden und durchtrennten. Das Tier blieb gesund, während der lediglich intraneural geimpfte Affe prompt seine Lähmung entsprechend dem geimpften Nerven bekam. Wir können diese Nervenwanderung des Pm.-Virus durchaus in Vergleich setzen mit der Resorption des Lyssavirus oder des Tetanusgiftes. Wenn wir für letzteres insbesondere auf Grund der Untersuchungen Meyers und Ransoms annehmen, daß der Achsenzylinder selbst die Leitung besorgt, ist es für das lebende Virus wahrscheinlicher, daß auf dem perineuralen Lymphweg die zentripetale Wanderung stattfindet. Es sprechen also diese Experimente durchaus für die Wickmansche Anschauung, daß das Virus in erster Linie auf dem Nervenweg das Zentralnervensystem erreicht.

Andere Autoren neigen mehr zur Annahme einer hämatogenen Infektion. Tatsächlich gelingt es, wenn auch nicht sehr sicher, durch intravenöse Infektion Lähmung hervorzurufen. Landsteiner und Levaditi haben gezeigt, daß selbst die Passage durch die Leber nach intravenöser Infektion (Mesenterialvene) eine erfolgreiche Infektion nicht verhindert. Dieser Nachweis einer künstlichen Infektionsmöglichkeit von der Blutbahn aus beweist indes durchaus noch nicht, daß der Erreger auch auf dem Blutwege ins Zentralnervensystem kommt. Wir kommen darauf später zurück.

Erfolglos waren bisher die Versuche, von der unverletzten Haut aus zu infizieren; vom Unterhautzellgewebe (subkutane Einspritzung) gelingt dagegen die Infektion, wenn auch durchaus nicht besonders häufig. Das Virus nimmt dabei, wie der oben skizzierte Versuch von Flexner und Lewis lehrt, zum Teil den Weg über die Lymphdrüsen. Auch durch direkte Injektion in die Drüsen gelingt die Infektion. Sie gelingt weiter entsprechend den Erfahrungen bei der Hundswut von der vorderen Augenkammer aus (Leiner und v. Wiesner, Landsteiner und Levaditi). Der intraperitoneale Infektionsmodus kann zur Infektion führen, ist aber im Erfolg sehr unsicher.

Alle bis hierher geschilderten erfolgreichen künstlichen Infektionsmethoden zeigen, daß bei demjenigen Versuchstier, das, wenn einmal das Virus das Zentralnervensystem erreicht hat, mindestens wohl ebenso empfänglich ist wie der Mensch, mit großer Sicherheit nur dann ein Infektionserfolg zu erzielen ist, wenn das Virus direkt mit nervösem Gewebe in Kontakt gebracht wird. Sowohl diese wie die anderen

erwähnten mit Erfolg angewandten Infektionsmethoden sagen aber höchstens darüber etwas aus, welchen Weg das in den Körper schon eingedrungene Virus nimmt. Sie lehren, daß der Erreger sicherlich auf dem perineuralen Lymphweg das Zentralnervensystem zu erreichen vermag. Die Tatsache der Infektionsmöglichkeit von der Blutbahn aus spricht durchaus nicht dagegen; wir brauchen uns nur der Verhältnisse beim Tetanus zu erinnern; auch hier gelingt prompt die Vergiftung von der Blutbahn aus, das Gift gelangt aber nicht vom Blut aus in Gehirn und Rückenmark, sondern durch die Nerven, die mit ihren peripheren Endigungen das Gift aufsaugen. Es scheint mir auch bemerkenswert, daß, soweit nähere Angaben der einzelnen Autoren vorliegen, die erfolgreiche intravenöse Poliomyelitisinfektion meist zu einer in der oberen Körperhälfte beginnenden Lähmung führte; anscheinend kommt es also in den Rückenmarkssegmenten mit relativ kurzen peripheren Nerven zur ersten Viruslokalisation.

Versuche zur Aufklärung der Eintrittspforte des Virus. Zur Entscheidung der Frage der Eintrittspforte tragen die folgenden Experimente bei. Sie gehen aus von den klinischen Erfahrungen, die entweder auf die oberen und tieferen Respirationswege (Angina, Schnupfen, Bronchitis im Initialstadium) oder auf den Magendarm-Traktus (gastro-intestinale Symptome im Beginn) als Eintrittspforte des Virus hinweisen. Das Experiment gibt diesen klinischen Annahmen eine gewisse Stütze.

Von der Nasenschleimhaut aus gelingt allerdings die Infektion nicht ganz leicht, wenigstens erzielten Landsteiner und Levaditi von der unverletzten Schleimhaut aus keinen Infektionserfolg; die Infektion gelang durch Injektion des Virus in die Schleimhaut, folgte dann bemerkenswerterweise wieder den Nerven (Nachweis in den Bulbi olfactorii) und führte zu dem „type supérieure“ der Poliomyelitis. Flexner und Lewis erzielten durch starkes Einreiben, Leiner und v. Wiesner durch starkes Pinseln und Einreiben der Nasenschleimhaut mit Virus nach vorhergehendem Kokainisieren Infektionserfolg. Jedenfalls besteht also die Möglichkeit einer erfolgreichen Infektion von der Nasenschleimhaut aus; das Vorhandensein gewisser Schleimhautläsionen scheint aber Bedingung für das Zustandekommen der Infektion zu sein.

Von den tieferen Respirationswegen aus (tracheale Injektion und Inhalation) erzielten Flexner und Lewis keinen Erfolg, prompt dagegen mit den gleichen Methoden Leiner und v. Wiesner. Auch hier ist wieder bemerkenswert, daß die Lähmungen durchweg in der oberen Körperhälfte (Nackmuskulatur und obere Extremitäten) einsetzten. Zum Teil blieben sie sogar hierauf beschränkt, in anderen Fällen schritt die Lähmung von vorn nach hinten weiter.

Die gleichen Autoren haben sich noch große Verdienste um die Frage einer Infektion vom Magendarm her erworben. Nach anfänglich resultatlos verlaufenen Experimenten erzielten sie Infektionserfolge, wenn sie Affen, die sie 12–24 Stunden vorher hatten hungern lassen und deren Peristaltik sie überdies durch Opium ruhig stellten, mit Virus fütterten. Auch durch Umgehung des Magens und direkte Injektion in eine Dünndarmschlinge erzielten sie Lähmungen. Die Parosen begannen nach derartigen intestinalen Infektionsversuchen stets in der unteren Körperhälfte. Krause und Meinicke konnten durch Virusfütterung Affen nicht infizieren, ebensowenig Landsteiner und Levaditi, obwohl sie ganz beträchtliche Mengen virushaltiger Rückenmarksemulsionen mit der Sonde verfütterten.

Bei diesen Infektionsversuchen vom Intestinum aus hat man, noch mehr wie bei den Versuchen von der Nasenschleimhaut aus, den Eindruck, daß erst besondere Bedingungen das Zustandekommen der Infektion ermöglichen.

Immerhin bilden alle diese Experimente eine gewisse Stütze der erwähnten klinischen Anschauungen.

Endlich mag noch eine von allen Experimentatoren übereinstimmend festgestellte Beobachtung hier Platz finden. Niemals ist bisher auch bei intensivem Arbeiten mit dem Poliomyelitisvirus an Affen eine Spontaninfektion dieser Tiere beobachtet worden. In unseren Versuchen befanden sich gesunde Affen oft monatelang mit infizierten und kranken Tieren in recht engen Käfigen zusammen. Leiner und v. Wiesner brachten ad hoc gesunde Affen in engen Kontakt mit kranken Tieren. Auch ohne Erfolg. Wir müssen also entweder annehmen, daß Affen der natürlichen Infektion nicht zugänglich sind, was in gewissem Widerspruch zu der Feststellung stehen würde, daß sie von den natürlichen Infektionsporten aus infizierbar sind, zumal wenn wir bedenken, wie unreinlich die Tiere im Verkehr miteinander sind. Mehr Wahrscheinlichkeit hat die Ansicht für sich, daß die künstlich infizierten Tiere das Virus nicht ausscheiden. Hierfür spricht auch bis zu einem gewissen Grade unsere negative Beobachtung, daß durch unsere Affenversuche es niemals zu einer Übertragung des Virus auf die mit ihnen beschäftigten Personen, auf deren Angehörige oder sonstige Menschen kam, obwohl wir aus Mangel an genügend heizbaren Räumen gezwungen waren, die Tiere in unseren Laboratoriumsarbeitsräumen selbst zu halten.

in absolutem Alkohol wurden die Stücke in zweimal gewechseltes Xylol gebracht, wo sie so lange blieben, bis sie ganz durchsichtig geworden waren, in der Regel 2—3 Stunden. Dann werden sie für 2—3 Stunden in eine konzentrierte Lösung von reinem Xylol und weichem Paraffin gebracht, dann in Paraffin mit Schmelzpunkt 42° während 1 Stunde, in Paraffin von 48° Schmelzpunkt während 5 Stunden, um dann endgültig eingebettet zu werden.

Die mit dem Mikrotom angefertigten, meist 15 μ dicken Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin oder nach van Gieson gefärbt. Weiter haben wir noch von der zur Darstellung der Negrischen Körperchen benutzten Färbung nach Mann (in der Modifikation nach Joest) zum Nachweis eventueller spezifischer Einschlüsse Gebrauch gemacht; wie schon erwähnt wurde, ohne Erfolg.

Ich bin also nicht in der Lage, im folgenden das Resultat einer systematischen Durchmusterung des Nervensystems meiner Affen wiederzugeben. Dieser notwendige Verzicht hat aber vielleicht deshalb keine große Bedeutung, weil nach dem Eindruck der diagnostischen Untersuchungen des Gehirn-Rückenmarks von ca. 40 Affen eine solche Schilderung vermutlich ein sehr gleichmäßiges, einförmiges Bild liefern würde. Ich beschränke mich daher darauf, an der Hand der beigegebenen Mikrophotogramme einen summarischen Bericht über die gemachten Befunde zu geben, wobei ich unter Zugrundelegung der besonders von Wickman erhobenen Befunde die Läsionen beim Affen in Vergleich mit den beim Menschen nachgewiesenen Veränderungen setzen werde.

Makroskopische Veränderungen. Bei der makroskopischen Betrachtung der an akuter Poliomyelitis verendeten Affen findet man außerhalb des Zentralnervensystems in den inneren Organen häufig gar keine Veränderungen. Manchmal sahen wir kleine broncho-pneumonische Herde. In der Regel jedoch nur bei solchen Affen, die eine längere Agonie durchgemacht hatten. Diese Veränderungen sind daher wohl kaum als direkte Wirkung des Virus aufzufassen. Recht häufig fanden wir dagegen Rötungen der Darmschleimhaut, die hinsichtlich ihrer Genese nicht leicht zu bewerten sind, da intestinale Störungen bei Affen in der Gefangenschaft so häufig sind. Dagegen sind wir geneigt, den sehr häufigen Befund von Schwellungen der Follikel des Dünndarms sowie der Peyerschen Plaques und vor allem die gelegentlich beträchtliche Vergrößerung der Mesenterialdrüsen auf das Pm.-Virus zu beziehen, vor allem wegen des in den Mesenterialdrüsen nachgewiesenen Virusbefundes. Landsteiner hat bei den Affen gelegentlich Halsentzündungen beobachtet, die entschieden intensiver waren als die schon normalerweise bei der gleichen Tierart oft vorhandenen Pharyngitiden. Im übrigen sind besondere Befunde an den inneren Organen der Affen nicht erhoben worden.

Beim Menschen ist manchmal Milzschwellung, trübe Schwellung und selbst Entzündung der Nieren beobachtet worden, in manchen

Fällen fanden sich Entzündungen der Tonsillen (Beneke). Relativ häufig fanden sich auch beim Menschen die Schwellungen der Follikel und der Peyerschen Plaques im Dünndarm.

Auch die makroskopisch erkennbaren Veränderungen am Gehirn-Rückenmark akut verendeter poliomyelitischen Affen können so wenig charakteristisch sein, daß selbst der Geübte nicht immer in der Lage ist, mit Sicherheit zu entscheiden, ob Läsionen vorhanden sind, geschweige denn gar, ob eine echte Poliomyelitis vorliegt, auch in Fällen, wo das Mikroskop den Nachweis unzweideutiger, manchmal sogar ganz intensiver Veränderungen führt. In anderen, und zwar der Mehrzahl der Fälle sind die makroskopisch nachweisbaren Veränderungen deutlicher. Nach Wegnahme der Schädeldecke zeigt die Dura erhöhte Spannung, und beim Zurückklappen derselben findet sich vermehrte klare Flüssigkeit. Die Pia mater an der Oberfläche des Gehirns ist sehr blutreich und die Oberfläche des Gehirns selbst glänzend und feucht. Dabei zeigt sie meist, zumal wenn man Gelegenheit hat, daneben die Sektion eines normalen Affen zu machen, gegenüber der gelblichweißen Farbe der normalen Hirnoberfläche einen rötlichen Farbenton, der bei Durchschnitten durch das Gehirn an der grauen Substanz noch deutlicher hervortritt und geradezu eine violette Nuance annehmen kann. Die Hirnwindungen sind oft abgeplattet. Auf dem Durchschnitt ist das Gehirn oft stark serös durchtränkt. — Mit noch größerer Konstanz ist das Rückenmark verändert. Die Dura ist öfter praller als sonst, und beim Anschneiden entleert sich vermehrter Liquor, der, wie vorweggenommen werden soll, nur bei den ganz akuten Fällen leicht trüb war und dementsprechend mikroskopisch vermehrten Zellgehalt (Lymphozyten) aufwies. In der Regel ist die Flüssigkeit vollkommen klar. Die Pia mater zeigt vermehrten Blutgehalt; das Rückenmark selbst erscheint auf dem Durchschnitt feucht, glänzend und gelegentlich von weicherer Konsistenz, jedoch ohne daß eine eigentliche Erweichung besteht. Die graue Substanz ist deutlich gerötet, und zwar am intensivsten stets in den der Lähmung entsprechenden Teilen. Die Rötung betrifft besonders die Vorderhörner, oft tritt aber die Schmetterlingsform der grauen Substanz als Ganzes mit ihrem rötlichvioletten Ton hervor. Bei genauem Zusehen erkennt man ferner bei manchen Affen Blutsprenkelungen in der grauen Substanz, die, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, fast stets auf Blutungen im Gewebe beruhen. Die weiße Substanz erscheint völlig normal, höchstens leicht serös durchtränkt.

Beim Menschen entsprechen die makroskopisch nachweisbaren Veränderungen diesen Affenbefunden so genau, daß weiteres Eingehen hierauf sich wohl erübrigt. Nur scheinen beim Menschen die makrosko-

pisch nachweisbaren Gehirnveränderungen im ganzen seltener zu sein; ihre relative Häufigkeit beim Affen ist wohl besonders auf den Infektionsmodus (intrazerebral) zu beziehen.



Abb. 17.

Größerer Teil der rechten Rückenmarkshälfte eines normalen, d. h. nicht poliomyelitischen Affen. — Links oben im Bild der vordere Längsspalt, etwas oberhalb der Mitte das rechte Vorderhorn. Links unten Hinterhorn.

Mikroskopische Veränderungen. Die histologische Untersuchung des Rückenmarks beim Affen ergibt, daß die Veränderungen meist viel ausgedehnter sind, als dem makroskopischen Befund oder der klinischen Beobachtung entspricht. Die mikroskopisch nachweisbaren Läsionen sind im Rückenmark intensiver und konstanter als im Gehirn. Ich hebe das besonders hervor, weil es sich um intrazerebral geimpfte Affen

handelte. In der Regel genügt schon ein Blick auf einen nur mit schwacher Vergrößerung eingestellten Rückenmarksschnitt, um die Diagnose zu sichern. Die wesentliche und sofort in die Augen springende



Abb. 18.

Rückenmarksschnitt aus dem Lumbalmark des Affen Nr. 58. Rechts oben das schwach veränderte rechte Vorderhorn mit Gewebs- und Veneninfiltraten. In der Mitte der Zentralkanal. Links daneben eine leicht infiltrierte Arterie. Noch weiter nach links das leicht infiltrierte linke Vorderhorn.

Veränderung ist vor allem die auffallende Kernvermehrung, die die Vorderhörner in der Regel am stärksten betrifft. Ich gebe in der Abb. 17¹⁾ das Übersichtsbild eines normalen Affenrückenmarks wieder, während die Abb. 18, 19 und 20 mit der gleichen Vergrößerung

¹⁾ Die Photogramme Abb. 17—49 wurden sämtlich mit Hilfe eines durch das Behringwerk Marburg freundlichst zur Verfügung gestellten Zeißschen

wiedergegebene Durchschnitte poliomyelitisch veränderter Rückenmarksschnitte darstellen.

Der Unterschied ist wohl schon bei dem am schwächsten veränderten Rückenmark des Affen 58 (Abb. 18) (vgl. die genaue Krankengeschichte S. 104) deutlich, und frappant in den Abb. 19 und 20, die



Abb. 19.

Stark verändertes linkes Vorderhorn sowie Teile des Hinterhorns aus dem Lumbalmark des Affen Nr. 24.

das intensiv veränderte Rückenmark der Affen 24 und 4 (vgl. Protokoll S. 89 und S. 59) wiedergeben, und wo, dank dem vermehrten Kerngehalt, der Durchschnitt bedeutend dunkler erscheint, besonders im Bereich der Vorderhörner. Schon diese Übersichtsbilder lehren aber weiter, daß der Krankheitsprozeß auch auf die Hinterhörner über-

mikrophotographischen Apparates von mir aufgenommen. Zu den Aufnahmen wurden die Objektive AA, D und E benutzt und zur Herstellung verschiedener Vergrößerungen lediglich die Länge des Balgauszuges (ohne Zuhilfenahme von Okularen) variiert. Leider habe ich es versäumt, bei jeder einzelnen Aufnahme die Länge des Balgauszuges zu notieren, so daß ich im folgenden auf eine genaue Angabe der Vergrößerung verzichten muß.

Die meisten Aufnahmen wurden mit dem Objektiv AA bei einem Balgauszug von 0,65 m hergestellt.

greift. Zur genaueren Analyse der Läsionen muß man mit stärkerer Vergrößerung untersuchen.

Pia. Hier ist zunächst hinzuweisen auf die Beteiligung der Pia-mater, die besonders in den unteren Teilen des Rückenmarks sehr



Abb. 20.

Schwer verändertes Vorderhorn und Hinterhorn aus dem Lumbalmark des Affen Nr. 4. — Die dunklen Stellen an der Spitze des linken Vorderhorns sind hauptsächlich Blutungen. In der rechten oberen Hälfte des Bildes zieht ein infiltriertes Septum von der Pia durch die weiße Substanz. Am rechten Rand des Bildes der stark infiltrierte vordere Piafortsatz. In der unteren Hälfte stark infiltrierte, zum Teil nach den Hinterhörnern ziehende Venen.

intensiv ist. Ich fand sie am stärksten im unteren Lumbalmark und von da sowohl nach oben als nach unten abnehmend. Indes findet man aber auch in höheren Abschnitten noch Piaveränderungen in sehr unregelmäßiger Verteilung hinsichtlich der verschiedenen Rückenmarks-

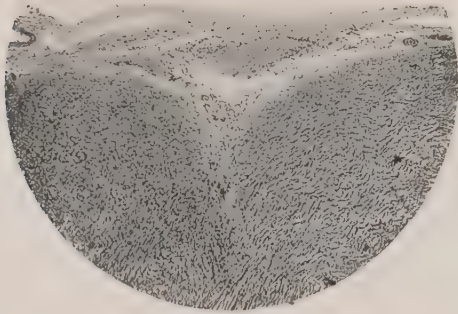


Abb. 21.

Leichte Infiltration der Pia am Eingang in die vordere Fissur beim Affen Nr. 2. ⚡ Geringes Infiltrat auch innerhalb der vorderen Fissur.

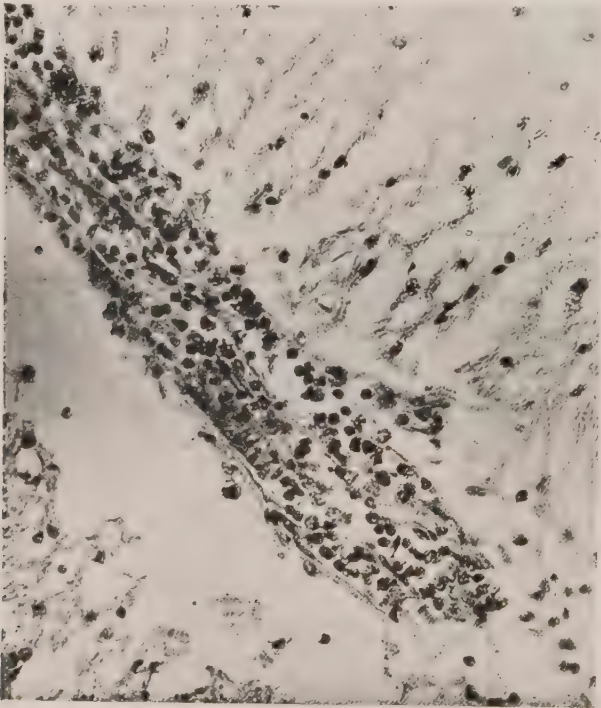


Abb. 22.

Starkes Rundzelleninfiltrat der Pia in der Tiefe der vorderen Fissur bei starker Vergrößerung (Lumbalmark des Affen Nr. 2).

abschnitte und in sehr wechselnder Stärke. Die hervorstechendste Piaveränderung sind Rundzelleninfiltrationen zum Teil diffuser Art, besonders intensiv aber in der Wand der Gefäße bzw. in deren unmittelbarer Umgebung. Diese Rundzelleninfiltrate können sich sowohl vorn wie hinten finden, sind aber fast durchweg vorn viel stärker. Im hinteren Rückenmarksseptum findet man in der Regel nur wenige Rundzellen, während vorn sowohl beim Eingang in die vordere Fissur (Abb. 21) als auch besonders in der Tiefe des Piafortsatzes sich gelegent-

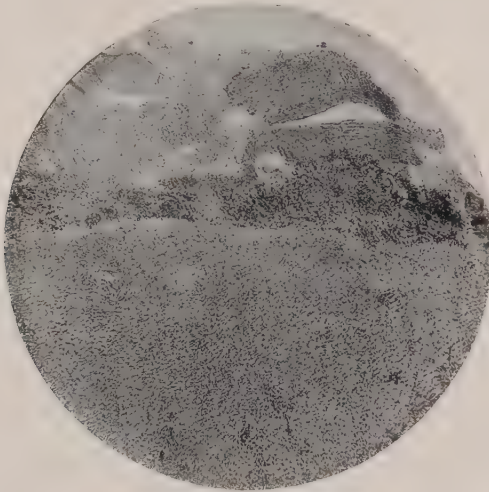


Abb. 23.

Starkes Rundzelleninfiltrat der Pia an der vorderen lateralen rechten Seite des unteren Lumbalmarks bei Affe Nr. 1.

lich sehr intensive^e Infiltrate finden. Der mit starker Vergrößerung wiedergegebene Piafortsatz in der Tiefe der vorderen Fissur in Abb. 22 gibt eine ungefähre Vorstellung von der Intensität dieser Infiltrate. Manchmal findet man auch in den vorderen lateralen Teilen des Rückenmarks beträchtliche Infiltrationsgrade der Pia (Abb. 23). Ich fand solche starke Infiltration der Pia auch schon bei den nach kurzem Kranksein (12—24 Stunden) verendeten Affen (s. Abb. 23).

Die Piafiltration sieht man öfters zwischen die Nervenbündel der vorderen oder hinteren Wurzel eindringen. Die Gefäße der Pia sind in der Regel stark erweitert und prall mit gut erhaltenen Blutkörperchen gefüllt. Die Gefäßinfiltrate der Pia sind besonders deutlich in der Tiefe der vorderen Fissur, von wo man sie oft im Bogen nach der grauen Substanz des Rückenmarks einbiegen sieht. Seltener findet man ein in-

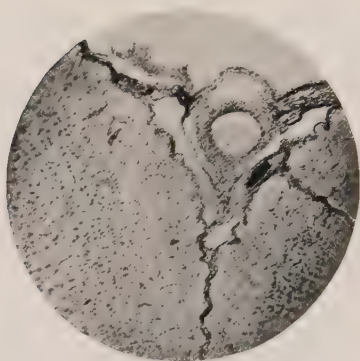


Abb. 24.

Infiltrierte Pia von der Hirnbasis (Ape Nr. 4) am Eingang zwischen 2 Windungen. Rechts oben zieht ein leicht infiltrierte Piaseptum in die Hirnrinde. Die Infiltration knüpft sich sehr deutlich an die stark erweiterten Gefäße.

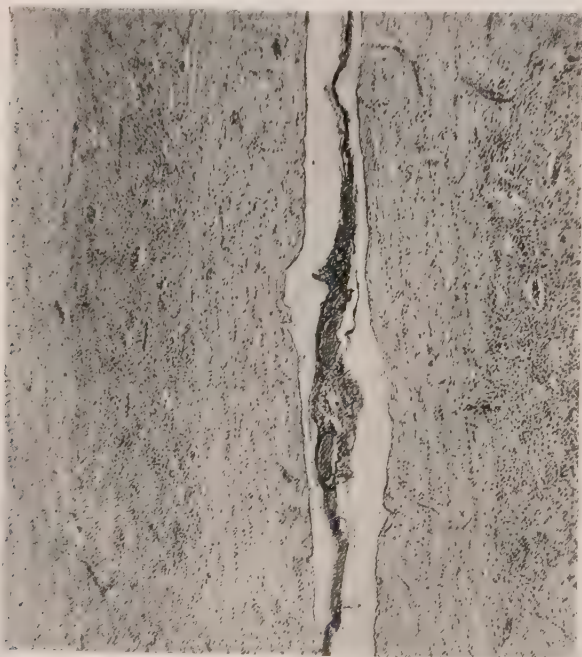


Abb. 25.

Übersichtsbild über einen Frontalschnitt durch poliomyelitische Rückenmark des Menschen. In der Mitte die stark besonders in der Umgebung der Gefäße infiltrierte Pia, davon rechts und links fast normale weiße Substanz, noch weiter nach außen beiderseits die stark infiltrierte längs verlaufenden Vorderhornsäulen. Dann folgt links noch ein Stück weiße Substanz.

filtriertes Piaseptum die weiße Substanz durchziehen, niemals konnte ich direktes Übergreifen der Piafiltrate auf die weiße Substanz feststellen.

Auch die Pia des Gehirns zeigt ähnliche Infiltrate, und zwar nicht nur in der Umgebung der Infektionsstelle, wo sie sich mit großer Regelmäßigkeit finden, sondern sehr oft auch an der Gehirnbasis. Ich verweise auf Abb. 24, wo man einen infiltrierten Piafortsatz in die Tiefe zwischen zwei Windungen der Gehirnbasis ziehen sieht.

Die Dura mater fand ich stets normal.

Die Piainfiltration erklärt wohl zur Genüge die meningitischen Reizsymptome, die man manchmal beim Affen findet (Hyperästhesie,

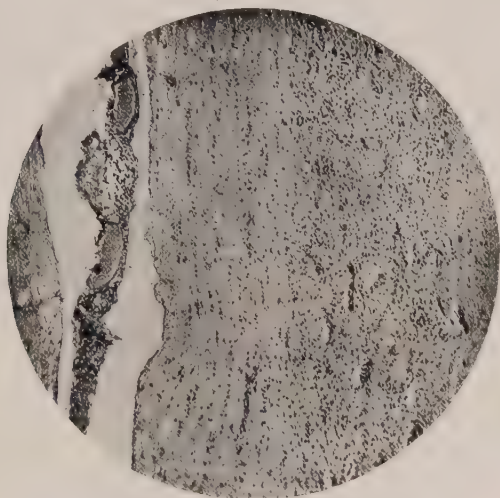


Abb. 26.

Teil eines Frontalschnitts des gleichen Rückenmarks wie in Abb. 25. Links noch Teile des linken Vorderstrangs, dann stark infiltrierter Piafortsatz, hierauf rechter Vorderstrang und noch weiter nach rechts die mit Rundzellen durchsetzte Vorderhornsäule.

Erbrechen). Die beim Menschen nachgewiesenen Piaveränderungen stimmen in den wesentlichsten Punkten mit den eben geschilderten überein. Nur scheint auch hier wieder, wohl aus den gleichen Gründen wie oben, die Pia mater des Gehirns beim Affen häufiger und intensiver beteiligt zu sein als beim Menschen.

Rückenmark. Im eigentlichen Rückenmark betreffen die intensivsten Läsionen entschieden die graue Substanz. Ihre nahezu ausschließliche Beteiligung tritt besonders scharf auf Frontalschnitten hervor, wie ich sie zuerst durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Beneke zu sehen bekam. Herr Professor Beneke hat mir freundlichst einen seiner (vom Menschen gewonnenen) Frontalschnitte eines polio-

myelitischen Rückenmarks zur Verfügung gestellt, von dem ich die mikrophotographischen Aufnahmen hergestellt habe.

Das Übersichtsbild (Abb. 25) zeigt sehr deutlich die beiden infiltrierten Vorderhornsäulen zwischen der im wesentlichen normal erscheinenden weißen Substanz hindurchziehen. Der Spalt in der

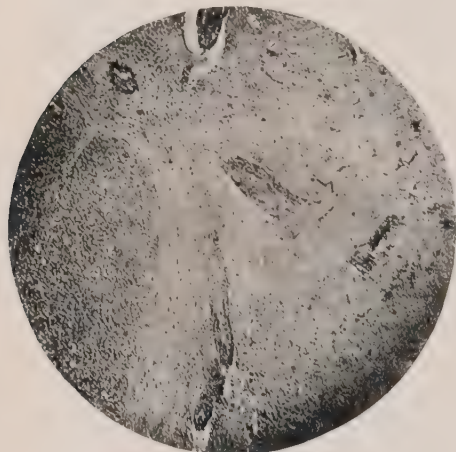


Abb. 27.

Lumbalmark des Affen Nr. 4 (vgl. Abb. 20). Oben links noch ein Stück aus der Tiefe des vorderen Piafortsatzes. In der Mitte und unten nach dem Hinterhorn zu stark infiltrierte Gefäße.



Abb. 28.

Lumbalmark des Affen Nr. 4. Vorderer lateraler Teil des linken Vorderhorns. Links stark infiltrierte periphere Gefäße, die zum Teil aus der weißen Substanz in die graue ziehen. Die Zellansammlungen in der rechten Seite des Bildes sind keine Rundzellen sondern Blutungen. Ausgedehnter Ganglienzellenschwund in dem ödematös gelockert erscheinenden Gewebe.

Mitte enthält den infiltrierten Piafortsatz. Bei etwas stärkerer Vergrößerung (Abb. 26) werden die Verhältnisse noch deutlicher.

Die Kernvermehrung in der grauen Substanz betrifft hauptsächlich die Vorderhörner; sie erstreckt sich aber auch innerhalb derselben nicht gleichmäßig über das ganze Vorderhorn, sondern es fallen vor allem ihre besonderen Beziehungen zu den Gefäßen auf. Insbesondere von der Tiefe des Piafortsatzes in der vorderen Fissur sieht man häufig stark infiltrierte Gefäße nach dem Vorderhorn, manchmal aber auch nach dem Hinterhorn hinziehen, wie besonders Abb. 27 lehrt. Neben diesen zentralen Gefäßen finden wir aber nicht weniger häufig auch die peripheren Gefäße infiltriert (vgl. Abb. 28). Die Gefäßinfiltrate betreffen hauptsächlich die Adventitia, seltener die das Gefäß umgebenden perivaskulären Lymphräume. Von

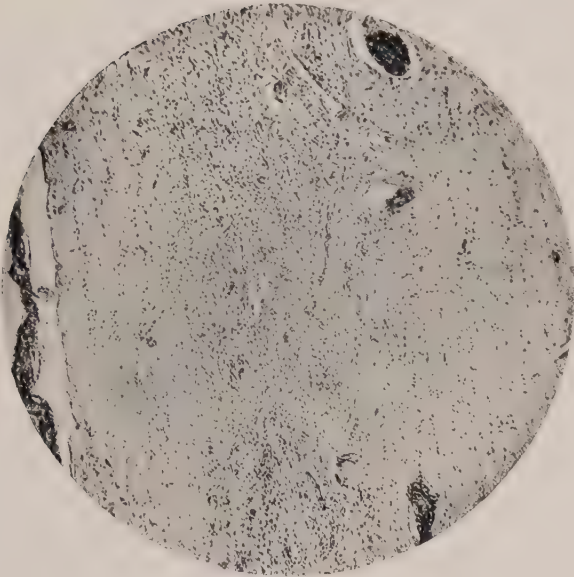


Abb. 29.

Andere Stelle des in Abb. 25 und 26 schon wiedergegebenen Frontalschnittes menschlichen Rückenmarks. Starke Infiltration zweier peripherer Gefäße in der rechten Hälfte des Bildes oben und unten an der Grenze zwischen weißer und grauer Substanz. Im übrigen wie Abb. 26.

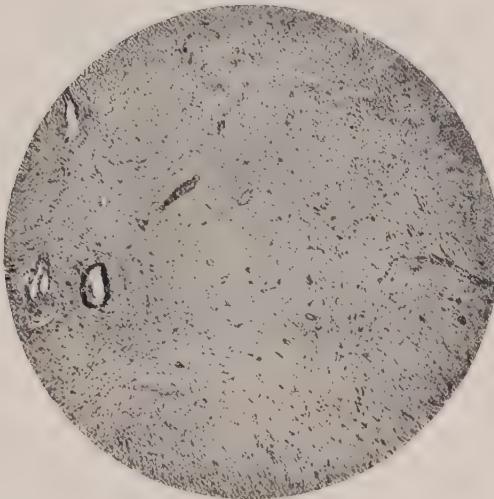


Abb. 30.

Lumbalmark des Affen Nr. 58 (vgl. Abb. 18). Links im Bild der Zentralkanal, daneben links eine leicht infiltrierte Arterie. Nach rechts zieht eine infiltrierte Vene zum (im Bilde rechts und oben gelegenen) Vorderhorn. Im Vorderhorn kleines Gewebsinfiltrat (rechts oben).



Abb. 31.

Linkes Vorderhorn im Lumbalmark des Affen Nr. 46. Spitze des Vorderhorns nach oben. Rechts ein leicht infiltriertes Gefäß. Im mittleren und rechten oberen Teil des Bildes geringe Gewebsinfiltrate in der grauen Substanz.



Abb. 32.

Rechtes Vorderhorn. (Spitze nach oben) aus dem Lumbalmark des Affen Nr. 24. Diffuse und starke Gewebsinfiltrate. Ödematöse Aufquellung der Grundsubstanz. Leicht infiltrierte Gefäße. Starke Rarefizierung der Ganglienzellen.

den verschiedenen Gefäßarten finde ich in Übereinstimmung mit Wickman besonders die Venen beteiligt.

Die hervorragende Beteiligung, die die Gefäße an dem Infiltrationsprozeß aufweisen, zeigt sich u. a. an der Abb. 29, die eine andere Stelle des erwähnten Frontalschnittes wiedergibt, und in der die Stärke des Gefäßinfiltrates im Vergleich zu den Gewebsinfiltraten besonders hervortritt.

Die Abb. 30 zeigt in der Nähe des Zentralkanal eine schwach infiltrierte Arterie und einige beträchtlicher infiltrierte Venen.

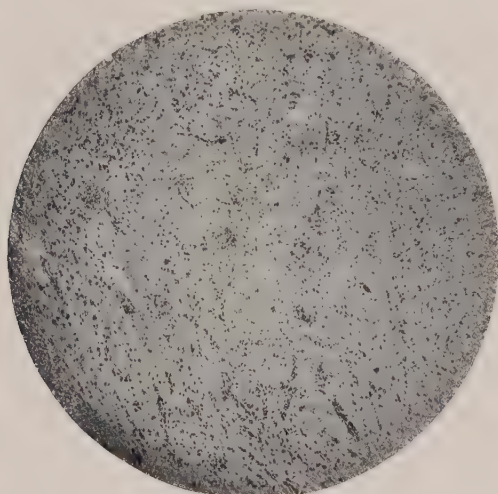


Abb. 33.

Oberstes Lumbalmark des Affen Nr. 48. Gegend der Clarkeschen Säulen. Starke Auflockerung des Gewebes. Links und etwas oben eine kleine Blutung.

Neben den Gefäßinfiltraten bestehen auch Gewebsinfiltrate, die gelegentlich ohne direkten Zusammenhang mit den Gefäßinfiltraten zu sein scheinen (Abb. 31 und 32), wenn auch die Entscheidung, ob nicht eventuell doch Beziehungen zum Infiltrat eines kleinsten Gefäßes bestehen, sehr schwer ist.

Manchmal, und zwar besonders gern in den vorderen lateralen Teilen der Vorderhörner, finden sich kleine Infiltrate, die sicher ohne Beziehungen zu den Gefäßinfiltraten sind und in ihrer Lage durch die dort vorhandenen Ganglienzellen bestimmt werden. Wir kommen darauf noch zurück.

Die besondere Beteiligung der Gefäße zeigt sich, abgesehen von der Infiltration, auch noch in einer beträchtlichen Erweiterung und starken Füllung, die wiederum besonders die Venen betreffen. Der Inhalt der Blutgefäße (Färbung nach van Gieson) besteht aus gut

erhaltenen Blutkörperchen. Nicht ganz selten, besonders in den sehr akuten Fällen, finden sich Blutungen im Gewebe, in der Regel bei auch sonst vorhandener interstitieller Entzündung (siehe Abb. 20, S. 143). Endlich kommt noch erhebliche pathologische Bedeutung dem Ödem zu, das gelegentlich zu einer Auflockerung des Grundgewebes führt. Die stärksten Grade solcher Auflockerungen fand ich besonders häufig im Bereich der Clarkeschen Säulen im obersten Lumbalmark



Abb. 34.

Linkes Vorderhorn aus dem Lumbalmark des Affen Nr. 35. Sehr ausgesprochene beginnende Neuronophagie der Ganglienzellen in dem sonst nur mäßig infiltrierten Vorderhorn.

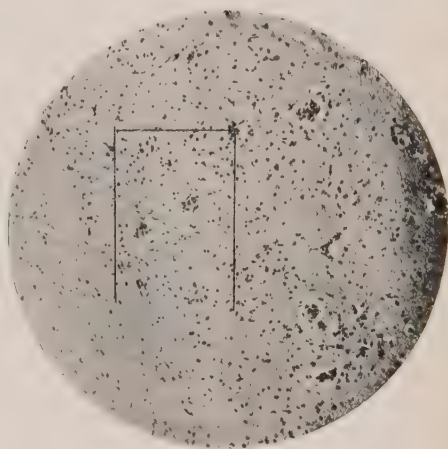


Abb. 35.

Stärkere Vergrößerung des in Abb. 34 umrahmten Teils. Die Neuronophagie ist bei der stärkeren Vergrößerung leichter erkennbar.

(siehe Abb. 33), wo das Grundgewebe in weiten Maschen lungenalveolenähnlich auseinandergetrieben sein kann. Es ist wohl kein Zufall, wenn Wickman auch beim Menschen gerade an dieser Stelle besonders oft so intensive Gewebsauflockerung fand.

Bei den Alterationen der Ganglienzellen in den Vorderhörnern konnte man in meinen Präparaten im wesentlichen drei verschiedene Arten unterscheiden. In vielen Fällen kann man lediglich ein Verschwinden der Ganglienzellen feststellen, ohne sagen zu können, durch welche Prozesse der Untergang erfolgt ist. Man gewinnt hier fast den Eindruck, als hätten sich die Ganglienzellen wie ein Stück Zucker in Wasser aufgelöst. Es scheint mir nicht unmöglich, daß diese Art des Zugrundegehens der Ganglienzellen vor allem auf Rechnung des Ödems zu setzen ist. In anderen Fällen zeigt sich eine mikroskopisch erkennbare, dem

Zugrundegehen vorausgehende Alteration der Ganglienzellen. Sie verlieren ihre polygonale Form, das Protoplasma bekommt ein homogenes verwaschenes Aussehen, und der Kern färbt sich nur blaß, macht gelegentlich den Eindruck einer beginnenden Lösung. Selbst unter Be-

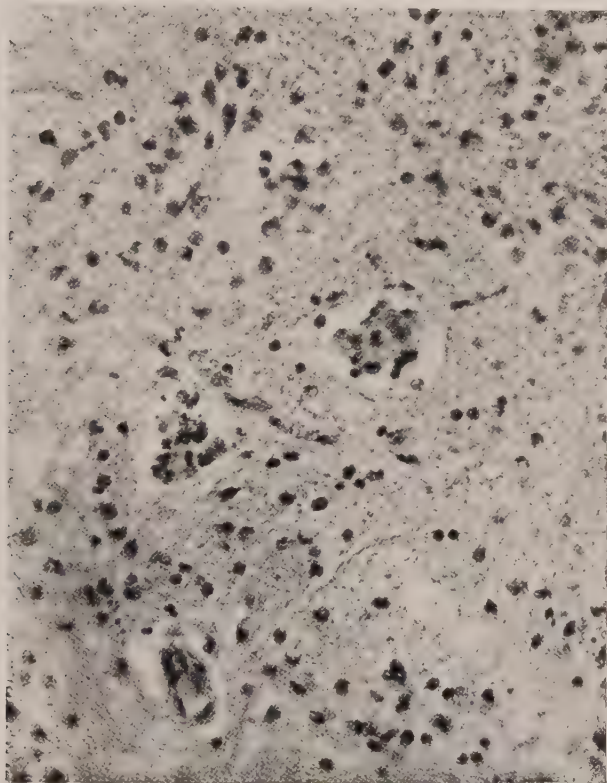


Abb. 36.

Stärkere Vergrößerung des in Abb. 35 umrahmten Teils des Bildes. — 4 mäßig stark phagocytierte Ganglienzellen.

achtung des von Wickman bezeichneten Täuschungsmomentes, daß man eventuell im Schnitt nur Stücke einer normalen Ganglienzelle zu Gesicht bekommt, die dann den Eindruck einer Degeneration machen, konnte ich auf Serienschnitten zweifellos diese Art Alteration nachweisen. Wie Strauß gezeigt hat, stellt sich in solchen Fällen als erstes Anzeichen der Alteration ein Schwund des intrazellulären Netzwerks der Neurofibrillen ein. Vielleicht sind diese Veränderungen nur der erste Akt eines Vorgangs, der schließlich Bilder wie die

eben erwähnten erzeugt, in denen man keine Spur der Ganglienzellen mehr findet. — Die dritte und bei weitem eindeutigste Art der Ganglienzellenvernichtung ist der gewöhnlich als Neuronophagie

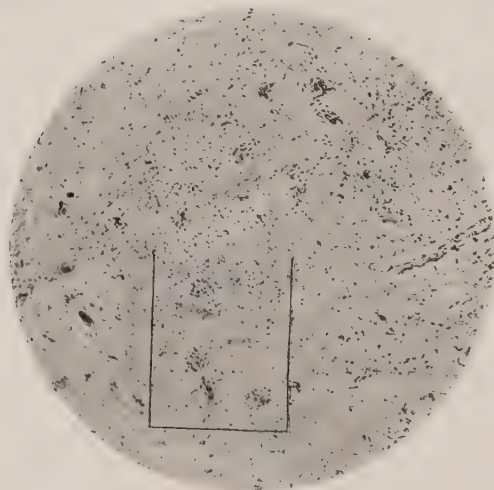


Abb. 38.

Stärkere Vergrößerung des in Abb. 37 umrahmten Teils.



Abb. 37.

Lumbalmark des Affen Nr. 24. Linkes Vorderhorn, zu dem von links oben aus der weißen Substanz ein stark infiltriertes Septum zieht. Im Vorderhorn sehr starke Neuronophagie.

bezeichnete Vorgang. Er scheint beim Affen entschieden häufiger zu sein als beim Menschen, wenigstens hat in seinen ersten Untersuchungen Wickman die Neuronophagie so selten angetroffen, daß er ihr eine hervorragende pathologische Bedeutung zunächst nicht zuerkannte. Beim Affen sieht man diese Art der Ganglienzellenvernichtung recht häufig, und zwar in den verschiedensten Graden. Die Abb. 34, 35 und 36

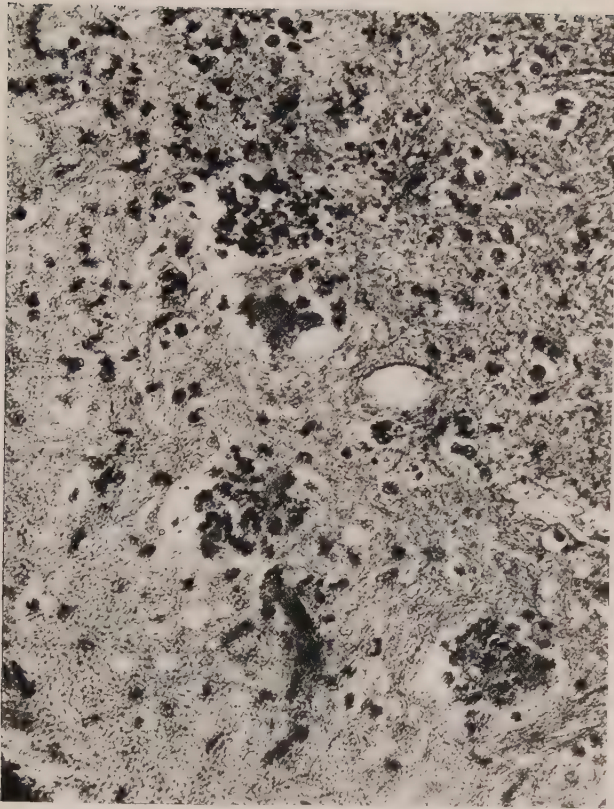


Abb. 40.
Sehr starke Vergrößerung der 4 in Abb. 39 umrahmten Ganglienzellen.

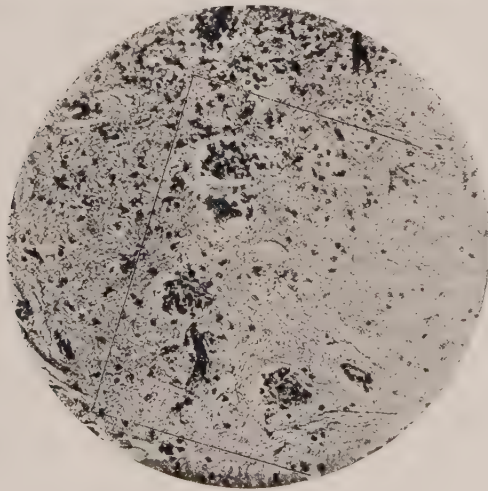


Abb. 39.
Stärkere Vergrößerung des umrahmten Teiles aus
Abb. 38.

geben bei schwacher, mittlerer und starker Vergrößerung einen mäßigen Grad, die Abb. 37, 38, 39 und 40 bei steigender Vergrößerung einen sehr starken Grad solcher Neuronophagien wieder.

Die Neuronophagie besteht, wie die Bilder zeigen, in einer Einwanderung von Rundzellen in die Ganglienzellen und in einer Zernagung der letzteren durch die ersteren, so daß schließlich kaum noch erkennbare Reste der Ganglienzellensubstanz, sondern lediglich die stark gequollen erscheinenden Rundzellen übrig bleiben. Wickmans Vermutung, daß gerade bei den sehr akuten Fällen von Affenpoliomyelitis die Neuronophagie häufig vorkommt, trifft durchaus zu. Ich nehme an, daß gerade wegen des, verglichen mit der Krankheit des Menschen, so sehr akuten Verlaufs der Affenpoliomyelitis hier die Neuronophagien so sehr häufig beobachtet werden. Die von mir abgebildeten Fälle von Neuronophagie stammen von Affen mit besonders raschem Krankheitsverlauf, wie die nachfolgenden Krankengeschichten zeigen mögen:

Affe 35 hatte allerdings eine länger dauernde Krankheit, die eigentlich zum Tode führenden Lähmungen aber setzten als rezidivähnliche sehr plötzlich beginnende schwere Paralyse ein.

Affe 24 wurde am 25. I. 1910 intrazerebral mit Pm.-Virus geimpft und zeigte am 29. I. abends ganz plötzlich eine schwere Paraplegie aller Extremitäten und wurde schon am 30. I. morgens tot gefunden, also allerschwerster Verlauf.

Den stärksten interstitiellen Veränderungen entspricht in der Regel auch hochgradiger Ganglienzellenschwund. Manchmal hat man zwar den Eindruck, daß auch Ganglienzellenschwund ohne stärkere interstitielle Herde vorkommt, im allgemeinen aber schien mir in solchen Fällen entweder eine ödematöse Aufquellung des Gewebes gleichzeitig vorhanden zu sein, oder es fanden sich in der Nachbarschaft stärkere Gefäßalterationen. Selbst da, wo zweifellos ohne Beziehung zu interstitiellen Herden durch Neuronophagie die Ganglienzellenvernichtung stattfand, fehlten auf dem gleichen Schnitt solche interstitiellen Läsionen doch kaum jemals, auch nicht in den akutesten Fällen. Sehr erwünscht wäre es allerdings, um diese Frage sicherzustellen, Affen zu noch früherem Zeitpunkt — etwa unmittelbar nach dem Auftreten der Lähmung — zu töten und zu untersuchen. Unser spärliches Material erlaubte leider derartige Versuche nicht. Bei der Durchmusterung meiner Präparate bin ich speziell darauf ausgegangen, eine solche Stelle photographisch wiederzugeben, wo sich Ganglienzellenschwund ohne jede Beteiligung des interstitiellen Gewebes fand, und bin eigentlich erst bei dieser Gelegenheit infolge des resultatlosen Verlaufs dieser Suche darauf aufmerksam geworden, daß ein solches völlig isoliertes Zugrundegehen der Ganglienzellen anscheinend nicht besteht. Recht häufig dagegen beobachtet man das Umgekehrte, d. h. gut er-

haltene Ganglienzellen — soweit das mikroskopisch nachweisbar ist — bei starken interstitiellen Veränderungen, manchmal sogar in der Nähe oder in der Mitte eines Infiltrationsherdes.

Die Hinterhörner sind in der Regel weniger beteiligt, gelegentlich findet man nur ein Gefäß infiltriert (Abb. 41).

In Bestätigung der beim Menschen von Wickman gemachten Beobachtungen, daß im oberen Lumbalmark und nach dem Dorsalmark hin der Schwerpunkt der Veränderungen sich mehr nach den Hinterhörnern hin verlegt, verweise ich auf Bilder aus dem oberen Lumbalmark des Affen 48, von denen Abb. 42 das relativ wenig ver-



Abb. 41.

Infiltriertes Gefäß aus dem rechten Hinterhorn. Mittleres Lumbalmark des Affen Nr. 4.

änderte Vorderhorn, Abb. 33 (S. 151) die starke Auflockerung des Gewebes in den Clarkeschen Säulen und Abb. 43 die Veränderungen des Hinterhorns an demselben Schnitt zeigt. Im allgemeinen erreichen aber die Läsionen der Hinterhörner bei weitem nicht diejenigen der Vorderhörner, und dementsprechend findet man auch dort nicht solche Zerstörungen des nervösen Gewebes.

Die Umgebung des Zentralkanals zeigt meist nur geringe Gewebs-, dagegen stärkere Gefäßinfiltrate, wobei gelegentlich (Abb. 30) die relativ geringe Beteiligung der Arterien gegenüber den Venen auffällt. Den Ependymring des Zentralkanals selbst fand ich stets normal. Wickman fand beim Menschen ganz selten eine Rundzelleninfiltration.

Die weiße Substanz ist, wenn überhaupt, nur sehr wenig beteiligt, und zwar in Form kleiner Gewebs- oder Gefäßinfiltrate. Manchmal

sieht man ein infiltriertes Septum von der Pia her durch die weiße Substanz ziehen (siehe Abb. 20, S. 143), niemals dagegen direkt das Pia-

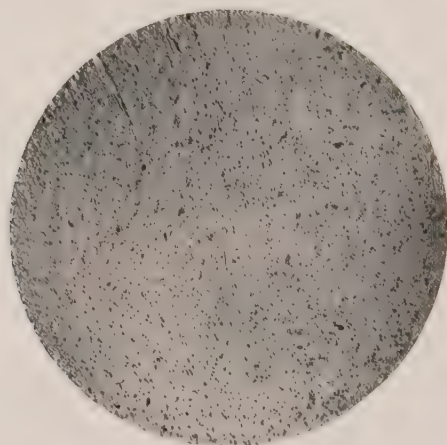


Abb. 42.

Leicht infiltriertes Vorderhorn aus dem obersten Lumbalmark des Affen Nr. 48.

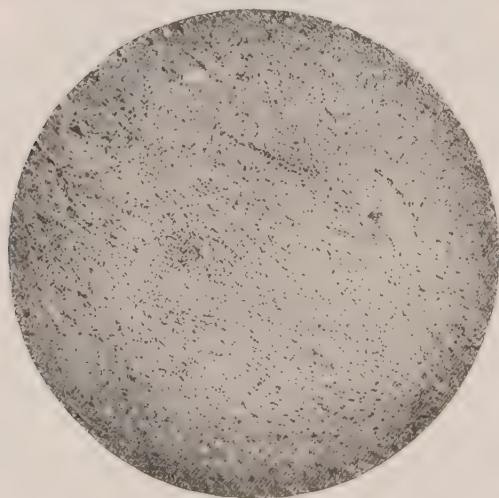


Abb. 43.

Rundzelleninfiltrate im Hinterhorn aus dem obersten Lumbalmark des Affen Nr. 48.

infiltrat auf die weiße Substanz übergreifen. Irgendwelche Beziehungen der Herde in der weißen Substanz zu denen der grauen Substanz konnte ich nicht feststellen.

Die Intervertebralganglien habe ich selbst nicht untersucht. Nach den durch Flexner und Lewis, Landsteiner und Levaditi erhobenen Befunden kommen aber auch hier analog den Befunden beim Menschen diffuse Infiltrate zwischen Ganglienzellen und Nervenfasern sowie Degenerationen der Ganglienzellen vor.

Die peripheren Nerven habe ich ebenfalls nicht untersucht. Beim Menschen sind, wenn überhaupt, höchstens geringe degenerative Veränderungen, dagegen keine entzündlichen Läsionen in den Nerven beobachtet worden (Redlich, Mönckeberg).

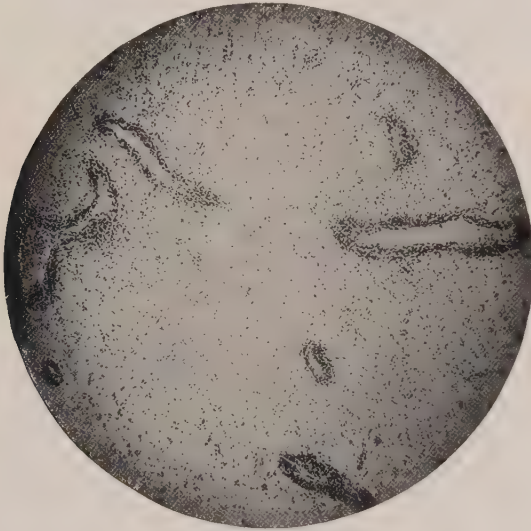


Abb. 44.

Starke Gefäßinfiltrate aus der Hirnrinde des Affen 27 bei schwacher Infiltration des Gewebes.

Die qualitativ gleichen Veränderungen wie im Rückenmark finden sich bei den Affen auch in Medulla und Pons. Die Herde sind hier im allgemeinen kleiner, weniger dicht stehend und sehr unregelmäßig verteilt. Auch hier sind in erster Linie wieder die Gefäße beteiligt, deren besondere Bevorzugung hier wegen der größeren Distanz der Herde voneinander mehr auffällt. Die Wickmansche Beobachtung, daß sich keine besonderen Beziehungen der Herde zu den Hirnnervenkernen nachweisen lassen, trifft im allgemeinen auch für den Affen zu. Gelegentlich aber findet man gerade hier sehr auffallende, offenbar allein durch die Ganglienzellen bestimmte kleine Infiltrate, die sich als Neuronophagien entpuppen. Andererseits finden sich sehr

häufig Gefäßinfiltrationsherde in Medulla und Pons, obwohl intra vitam keine klinischen Symptome darauf hingewiesen haben.

Gehirn. Am Gehirn finden sich — wenn überhaupt — am häufigsten Infiltrationsherde in der grauen Hirnrinde in der Umgebung der Infektionsstelle. Sie sind aber oft nicht intensiver wie die Herde, die sich auch an anderen Stellen des Gehirns, z. B. an der anderen Hemisphäre, oder besonders häufig an der Hirnbasis oder in den zentralen Ganglien finden. Ich habe in der Abb. 44 und 45 von einem Fall, der klinisch als zerebrale Lähmung imponierte (Affe 27, siehe S. 72), Läsionen der Hirnrinde, und zwar von der der Impfstelle gegenüberliegenden Seite, abgebildet.

Es tritt hier besonders schön die hervorragende Beteiligung der Gefäße hervor, während die Gewebsinfiltrate (siehe Abb. 46) ent-

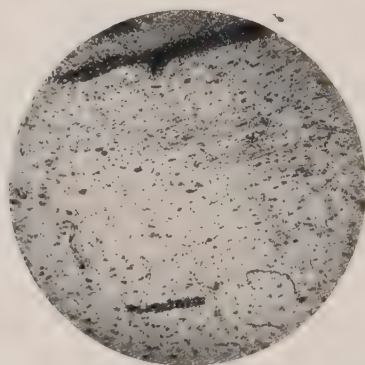


Abb. 45.

Infiltrierte Gefäße aus der Hirnrinde des Affen Nr. 27 (von der der Infektionsstelle gegenüberliegenden Seite).

schieden dagegen in den Hintergrund treten. Abb. 47 gibt bei starker Vergrößerung eines der in Abb. 44 vorhandenen stark infiltrierten Gefäße wieder.

Auch im Gehirn sind die Herde ähnlich wie in der Medulla sehr unregelmäßig verteilt, stehen wenig dicht und auch die Menge und Dichtigkeit der den einzelnen Herd bildenden Rundzellen ist wenigstens in den Gewebeeinfiltraten nicht sehr stark. Besonders hervorzuheben ist, daß sehr häufig jegliche Veränderung des Gehirns vermißt werden kann trotz der intrazerebral ausgeführten Impfung.

Das Kleinhirn habe ich nicht untersucht. Die beim Menschen hier nachgewiesenen Veränderungen entsprechen denen des Gehirns.

Ebensowenig habe ich den am Infiltrationsprozeß beteiligten Zellarten ein genaueres Studium widmen können. Soweit ich urteilen kann, sprechen aber die beim Affen hier gemachten Befunde nicht

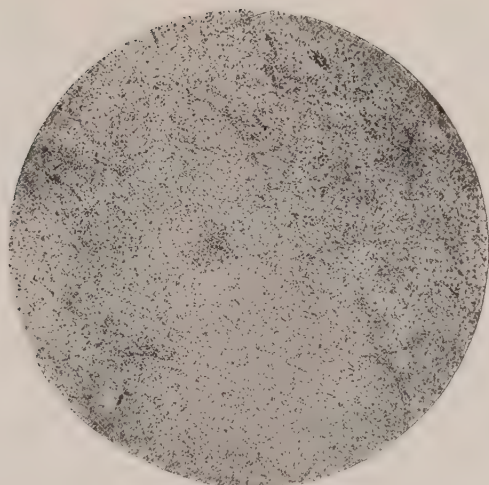


Abb. 46.

Gewebsinfiltrate in der Hirnrinde des Affen Nr. 27.

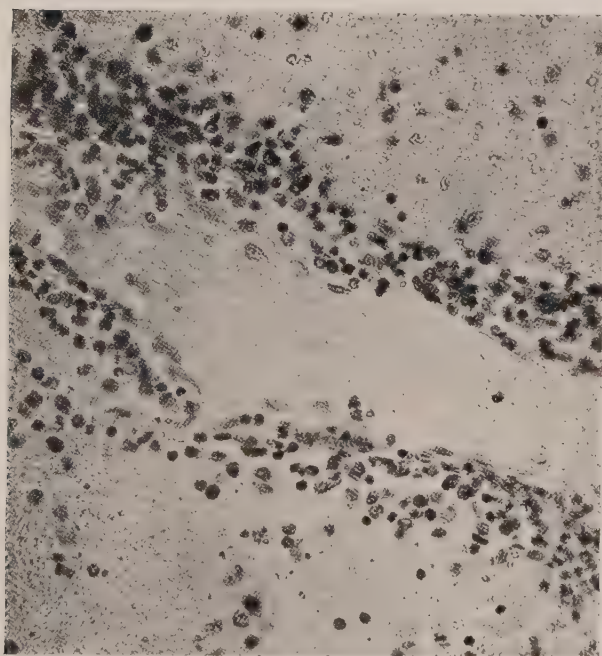


Abb. 47.

Gefäßinfiltrat (eines der in Abb. 44 abgebildeten Gefäße).

Römer, Kinderlähmung.

gegen die von Wickman gegebene Deutung der betreffenden Zellformen. Bekanntlich hat lange Zeit Uneinigkeit darüber bestanden, ob man die infiltrierenden Zellen mehr als ausgewanderte Leukozyten oder mehr als fixe Gewebelemente ansprechen solle. Wickman hält, abgesehen von den wenigen polynukleären Leukozyten, die Mehrzahl der Zellen für Lymphozyten bzw. für weitere Entwicklungsformen der Lymphozyten. Daß sich in der Tat hinsichtlich des Charakters der beteiligten Zellen der Infiltrationsprozeß bei der Poliomyelitis grundsätzlich von dem einer echten eitrigen Entzündung unterscheidet, konnten wir sehr hübsch in den ungewollten Untersuchungen der Affen sehen, bei denen es durch Sekundärinfektion zu einer Abszeßbildung an der Infektionsstelle im Gehirn gekommen war. Die von Wickman als Entwicklungsformen der Lymphozyten angesehenen Zellen entsprechen den MaXimowschen Polyblasten, Zellen, die im Gegensatz zu den mit rundem, chromatinreichem Kern und schmalen Protoplasmasaum versehenen eigentlichen Lymphozyten durch einen helleren, chromatinärmeren, nicht mehr gleichmäßig runden, sondern leicht gelappten Kern und einen größeren Protoplasmahof ausgezeichnet sind. Da Wickman alle Übergänge von den echten Lymphozyten zu diesen Polyblasten fand, hält er letztere für Entwicklungsformen der ersteren. Insbesondere in den Gewebsinfiltraten treten überwiegend die Polyblasten auf, während in den Gefäßinfiltraten und besonders in der Pia mehr die echten Lymphozyten prävalieren. Ich verweise hier nochmals auf die Abb. 22, S. 144. Bei der Neuronophagie sind neben den Polyblasten auch polynukleäre Leukozyten reichlich beteiligt, jedoch fungieren als echte Phagozyten nach Wickman hier nur die ersteren.

Ich kann darauf verzichten, eine genaue Beschreibung der beim Menschen in Pia, Rückenmark, Medulla, Gehirn usw. erhobenen Befunde folgen zu lassen, da sie mit den beim Affen gefundenen fast ganz genau übereinstimmen, und verweise auf die Darstellungen Wickmans.

Es erweist sich also, sowohl beim Menschen wie beim Affen, die sogenannte Poliomyelitis als eine nicht eitrige, infiltrative Entzündung von lymphozytärem Typus, die als disseminierte Erkrankung sowohl die Pia wie sämtliche Teile der nervösen Substanz des Zentralnervensystems befallen kann, besonders gern aber sich in der grauen Rückenmarkssubstanz mit Bevorzugung der Vorderhörner etabliert.

Reparationsstadium. Von Untersuchungen im Reparationsstadium steht mir nur eine einzige zur Verfügung, da, wie erwähnt, die meisten Affen, wenn sie an Lähmungen erkranken, auch akut zugrunde gehen, und die wenigen zunächst überlebenden kurz darauf an

marantischen Erscheinungen verenden. Die erwähnte einzige Untersuchung betrifft den Affen 37, der am 2. III. 1910 infiziert war, am 9. III. mit Paresen erkrankte, die schließlich zu einer völligen Paraplegie lediglich der beiden hinteren Extremitäten führten. Der Affe verendete (ge-



Abb. 48.

Größerer Teil der linken Rückenmarkshälfte des chronisch gelähmten Affen Nr. 37.
Herd in der Spitze des linken Vorderhorns.

naueres Protokoll siehe S. 77) am 14. IV., also 43 Tage nach der Infektion bzw. 36 Tage nach Beginn der Lähmungen. Das Gehirn des Affen wurde nicht untersucht. Medulla, Cervikal- und Dorsalmark waren frei von Läsionen, dagegen fanden sich im Lumbalmark, wie schon das mit schwacher Vergrößerung wiedergegebene Übersichtsbild in Abb. 48 zeigt, in beiden Vorderhörnern ziemlich genau symmetrisch gelegene Läsionen.

Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 49) zeigt sich eine einen

großen Teil des Vorderhorns betreffende, besonders die vorderen lateralen Teile einnehmende Läsion. Sie besteht in einer beträchtlichen Rarefizierung des Grundgewebes, dessen weitmaschige Lücken nur von einem feinen Netzwerk durchzogen sind, zwischen dem sich



Abb. 49.

Gibt den in Abb. 48 erkennbaren Vorderhorn-Herd bei stärkerer Vergrößerung wieder. Chronische Veränderungen, Rarefizierung des Grundgewebes, Kernreichtum, rechts ein infiltriertes Gefäß, starker Ganglienzellschwund. In der Mitte des Herdes etwas nach links und unten von der Mitte noch eine gut erhaltene Ganglienzelle.

Häufchen von Rundzellen finden. Ferner ist zu beachten das fast völlige Fehlen der Ganglienzellen; bemerkenswerterweise finden wir allerdings mitten innerhalb der Läsionen (etwas unterhalb der Mitte des Bildes) eine gut erhaltene Ganglienzelle. Die von manchen Autoren in diesem Stadium beobachtete Vermehrung der Gefäße habe ich nicht gesehen. Die Abb. 49 zeigt lediglich im rechten Teil des Bildes ein infiltriertes Gefäß. Es fand sich also bei dem Affen 36 Tage nach der Lähmung ein weitgehender Defekt des nervösen Gewebes im Bereich der Vorderhörner, dagegen kein eigentliches Narbengewebe. Nach dem klinischen Bild der Erkrankung während des akuten Stadiums und unter Beachtung der Befunde bei anderen zu früherem Zeitpunkt seziierten gelähmten Affen zu urteilen, ist es sehr wahrscheinlich, daß auch beim Affen 37 ursprünglich noch weitere und ausgedehntere Läsionen bestanden haben, die aber schließlich sich vollkommen zurückgebildet haben mit Ausnahme der Herde in den Vorderhörnern. Die besondere Bevorzugung dieses Teils des Rückenmarks kann also bei derartig

chronisch gelähmten Fällen besonders drastisch zum Ausdruck kommen. — Levaditi und Stanesco fanden bei einem erst 67 Tage nach Beginn der Lähmungen untersuchten Affen Narbengewebe und starke Gefäßneubildung in den grauen Vorderhörnern.

Nach den genaueren, insbesondere durch Wickman ausgeführten Untersuchungen beim Menschen im Reparationsstadium sind die Läsionen in dieser Zeit durch das Auftreten von Zellen mit anderem Charakter gekennzeichnet, speziell durch die sogenannten Fettkörnchenzellen, die gern bei Affektionen des Zentralnervensystems auftreten, welche mit Zerstörung der nervösen Substanz einhergehen und besonders in der Umgebung der Gefäße sich finden. Weiter besteht eine Vermehrung der Gliazellen, die namentlich in späteren Stadien in den Vordergrund treten. Beim Menschen hat man übrigens auch im Reparationsstadium nachweisen können, daß der Prozeß sich nicht auf die Vorderhörner zu beschränken braucht, sondern besonders auch die Clarkeschen Säulen und die Hinterhörner befällt. Auch Degenerationen der weißen Stranggebiete sowie der Wurzeln, besonders der vorderen, sind schon in diesem Stadium mit Hilfe geeigneter Methoden nachweisbar.

Bei allen den Affen, deren Lähmungen völlig abgeheilt waren, konnten wir histologisch auch keinerlei Läsionen mehr nachweisen. Allerdings wurden diese Affen erst Monate nach der Infektion und mehrere Wochen nach völligem Verschwinden der Lähmungen sezirt. Diejenigen Affen, die Lähmungen überstanden hatten und dann ohne Erfolg reinfiziert waren, waren bei der Sektion frei von mikroskopisch nachweisbaren Läsionen, selbst wenn sie relativ kurz, einer z. B. 18 Tage, nach der Reinfektion sezirt wurden.

An dieser Stelle mögen auch einige Beobachtungen Platz finden, die sich auf die histologische Untersuchung des Nervensystems von Affen beziehen, die während des Inkubationsstadiums einer Infektion sezirt wurden. Ich verfüge in dieser Richtung nur über zwei Affen. Affe 22, der am 18. I. 1910 gleichzeitig intrazerebral und intraperitoneal infiziert war, starb am 24. I. an Gastroenteritis, ohne daß Lähmungen bestanden hatten, während ein Kontrollaffe am 10. Tage nach der Infektion Lähmungen bekam. Die histologische Untersuchung des Rückenmarks und Gehirns ergab völlig normalen Befund.

Affe 62 verendete bereits 4 Tage nach einer Infektion, die beim Kontrollaffen nach 9 Tagen zu Lähmungen führte. Auch bei diesem Affen fanden sich im Rückenmark keine nachweisbaren Läsionen.

Die gleichen Erfahrungen machten Landsteiner und Levaditi bei 4 gleichzeitig intrazerebral und intraperitoneal geimpften Affen, von denen drei am 2., 4. und 7. Tag nach der Infektion getötet wurden, während der vierte Affe am 11. Tage Lähmungen bekam. Das Zentralnerven-

system der drei erstgenannten Affen erwies sich ebenfalls gesund, nur fand sich bei den am 2. und 4. Tage getöteten Tieren eine leichte, wahrscheinlich rein traumatische Reizung der Hirnmeningen.

Nach diesen Untersuchungen scheint es also, daß erst dicht vor Ausbruch der Lähmungen sich Läsionen finden. Einen gewissen Gegensatz zu diesen Erfahrungen bildet eine Feststellung von Leiner und v. Wiesner, die schon drei Tage nach einer Infektion, die einen anderen Affen nach 7 Tagen Inkubationszeit lähmte, histologisch im Rückenmark gewisse Veränderungen (Hyperämie, kleine Blutungen, Degeneration der Ganglienzellen) fanden. Ob es sich in der Tat um eine Folge des Virus bei den nicht ganz typischen Rückenmarksläsionen gehandelt hat, muß indes dahingestellt bleiben. Hinzu kommt, daß die Weiterverimpfung des Rückenmarks von diesem nach 3 Tagen getöteten Affen keinen Infektionserfolg hatte, sondern erst die Verimpfung des am 5. Tage seziierten Tieres.

Endstadium. Das Endstadium, das Stadium der Vernarbung, habe ich aus den erwähnten Gründen beim Affen nicht zu Gesicht bekommen. Beim Menschen findet man in der Regel eine das Vorderhorn einnehmende Narbe, so daß es erheblich verkleinert erscheint. Mikroskopisch besteht diese Narbe aus einem fibrillären sklerotischen Gewebe, das frei von nervösen Elementen ist. In anderen Fällen beschränken sich die Veränderungen im wesentlichen auf die Atrophie der Ganglienzellen, eine Beobachtung, die wohl die Hauptveranlassung für die Charcotsche Lehre der primären Ganglienzellenaffectio war. Die sklerotischen Herde schließen sich in der Regel an verdickte Gefäße an. Weiter finden sich Atrophien der Vorderseitenstränge, auf die man in der allerersten Zeit pathologisch-anatomischer Untersuchungen besonders achtete, und die vielfach den Blick von den wichtigeren Läsionen ablenkten. Diese Seitenstrangdegeneration findet jedenfalls nicht als direktes Übergreifen der Affektion von der grauen Substanz her statt, sondern ist als endogene Degeneration aufzufassen; denn sie findet sich auch in solchen Höhen, wo die graue Substanz normal erscheint; vielleicht bilden manchmal in der weißen Substanz selbst gelegene Herde die direkte Ursache solcher Degenerationen. Weiter findet sich Degeneration und Atrophie der peripheren Nerven und der Muskeln. Endlich ist gelegentlich eine geringe, wohl sekundär durch Ausschaltung des peripheren Neurons bedingte Atrophie der motorischen Großhirnregion beobachtet worden. Wickman macht aber darauf aufmerksam, daß man auch an die Wirkung im Hirn selbst gelegener Herde denken muß, wofür auch die Erfahrungen beim Affen sprechen, indem sich auch hier die Läsionen besonders gern in der Gegend der Zentralwindungen lokalisieren.

Poliomyelitis des Erwachsenen, Landry'sche Paralyse, Polyneuritis, Lyssa, Bornasche Krankheit in ihren Beziehungen zur Heine-Medinschen Krankheit. Bereits oben erwähnte ich, wie befruchtend für das Verständnis des Wesens der Heine-Medinschen Krankheit die pathologisch-anatomischen Untersuchungen, besonders Wickmans, wirkten. Wickman erbrachte zuerst neue Beweise für die völlige Identität der Poliomyelitis des Erwachsenen mit der des Kindes, speziell wies er die pathologisch-anatomische Identität der sogenannten Landry'schen Paralyse mit der Poliomyelitis acuta nach und machte auch ihre ätiologische Identität wahrscheinlich. Weiter wies er in kritischen Ausführungen darauf hin, daß der Begriff Polyneuritis aus rein klinischen Gründen gewiß häufig auf Krankheitsbilder angewandt werde, die de facto durch eine Poliomyelitis bedingt sind. Die klinischen Symptome wenigstens (Parästhesie, Schmerzen usw.) lassen sich auch aus den poliomyelitischen Veränderungen erklären, und ebensowenig schließt die gute Prognose der „Polyneuritis“ einen poliomyelitischen Prozeß aus. Entsprechend einer lange schon von Strümpell vertretenen Annahme hält Wickman die Trennung zwischen Polyneuritis und Poliomyelitis vielfach für eine künstliche. Wie bedeutungsvoll diese Erkenntnis für die klinischen Studien war, haben wir schon in Kapitel II gesehen.

Richtunggebend für die ätiologische Erforschung der Heine-Medinschen Krankheit wirkte der wiederum von Wickman gegebene Hinweis auf die Analogien, die zwischen dem pathologisch-histologischen Bilde der Poliomyelitis epidemica und der Lyssa bestehen. Auch die Lyssa präsentiert sich ja als eine disseminierte, infiltrative, besonders an die Gefäße geknüpfte Myelitis mit Bevorzugung der grauen Substanz, besonders der der Vorderhörner.

Ferner mag in diesem Zusammenhang noch auf die sogenannte Bornasche Krankheit, eine seuchenhaft auftretende Gehirn-Rückenmarks-Entzündung der Pferde, hingewiesen werden. Sie stellt nach den sorgfältigen Untersuchungen von Joest und Degen ein nahezu völliges pathologisch-histologisches Analogon der Heine-Medinschen Krankheit des Menschen dar. Es handelt sich bei ihr um eine disseminierte, infiltrative, besonders an die Gefäße geknüpfte Meningo-Myelo-Encephalitis von lymphozytärem Typus. Es besteht zur Kinderlähmung eigentlich nur der einzige Unterschied, daß sich die Bornasche Krankheit mit besonderer Vorliebe im Gehirn, namentlich in der Riechwindung, lokalisiert. Im übrigen befällt sie aber, genau wie die Heine-Medinsche Krankheit, alle Teile des Zentralnervensystems und lokalisiert sich im Rückenmark ebenfalls mit Bevorzugung der Vorderhörner. Auch in sonstigen Einzelheiten des pathologisch-anatomischen Bildes (wie geringer makroskopischer Befund, Beteiligung der

Meningen, Beziehung zum Gefäßsystem, Verhalten des Liquor cerebrospinalis usw.) besteht große Übereinstimmung. Die von Joest und Degen nachgewiesenen, für die Bornasche Krankheit anscheinend spezifischen, in den Ganglienzellen gelegenen Zelleinschlüsse erwähnte ich schon auf S. 40. Es wird nicht uninteressant sein, die biologischen Beziehungen zwischen dem Virus der Heine-Medinschen Krankheit und dem ihm vermutlich verwandten Erreger der Bornaschen Krankheit (z. B. auf serumdiagnostischem Wege) zu verfolgen. Daß Pferde für das Virus der Heine-Medinschen Krankheit unempfindlich sind, erwähnte ich im Kapitel III.

4. Pathogenese.

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels habe ich nach einer vorausgehenden historischen Darstellung die Lehre von der Pathologie und Pathogenese der Heine-Medinschen Krankheit in ihren wichtigsten Problemen durch Aufstellung von vier Hauptfragen zusammengefaßt. Nachdem dann in den folgenden zwei Abschnitten die Beiträge skizziert sind, welche die experimentelle Poliomyelitisforschung bisher zu liefern vermag, soll nunmehr der Versuch einer Beantwortung jener Fragen unternommen werden.

Angriffspunkt des Virus. Wir beginnen dabei zweckmäßigerweise mit der Beantwortung der zuletzt aufgeworfenen Frage. Wo liegt der Angriffspunkt des Virus im Zentralnervensystem? — Jahrzehntelang hat sich der Streit um diese Frage gedreht, um die Frage, ob das Virus entsprechend der Lehre Charcots primär an den Ganglienzellen oder entsprechend der Vermutung von Roger und Damaschino primär interstitiell angreift. Der Streit ist durchaus begreiflich. Denn auf der einen Seite erklärt uns die Lehre Charcots ganz ungezwungen das klinische Bild, das ja im wesentlichen in einer rein motorischen Lähmung besteht. Eine derartige Elektivität des Virus wäre gerade mit Beziehung auf das Nervensystem — ich erinnere an den Tetanus — uns nichts Neues. Andererseits aber zeigen die pathologischen Befunde, daß der zugrunde liegende Prozeß im Rückenmark nicht nur nicht ein rein degenerativer Vorgang, sondern eine durchaus nicht auf die motorische Region beschränkte Entzündung ist. Wie ist da das rein motorische Bild der Lähmungen zu erklären? Wenn wir auch auf Grund der pathologischen Untersuchung anerkennen müssen, daß die motorische Region im Rückenmark entschieden die intensivsten Läsionen aufweist, so taucht doch sofort die weitere Frage auf, warum denn ein disseminierte Herde erzeugendes Virus die Vorderhörner so bevorzugt.

Wenn wir uns an die histologischen Bilder halten, so tritt der interstitielle Charakter des Entzündungsprozesses sehr in den Vordergrund. Namentlich ist die Beziehung zu den Gefäßen eine so auffallende, daß man in vielen Fällen sagen kann, die Verteilung der Herde hängt in der Hauptsache von der Beteiligung der Gefäße, besonders der Venen, ab. Wir müssen allerdings erwägen, ob nicht eventuell diese Gefäßerkrankung sich in der Weise erklärt, daß durch einen im nervösen Gewebe (Glia oder Ganglienzellen) einsetzenden Prozeß ein Reiz gesetzt wird, der zu Emigrationen von Lymphozyten aus dem Blut führt, die dann verständlicherweise in der Umgebung der Gefäße besonders dicht erscheinen. Dagegen spricht indes, wie Wickman hervorhebt und wie wir bestätigen können, die Art der besonders beteiligten Gefäße. Es müßten dann vor allem kleine und kleinste Gefäße, namentlich Kapillaren, sein, tatsächlich sind es aber in erster Linie die Venen. Weiterhin finden wir oft gut erhaltene Ganglienzellen inmitten eines stark infiltrierten Gewebes, oder wir sehen ein dick infiltriertes Gefäß dicht an einer Gruppe tadellos erhaltener Ganglienzellen vorbeiziehen. Der Einwand, daß eine eventuell vorhandene Schädigung der Ganglienzellen nicht erkennbar sei, hat wenig Berechtigung, da gerade Ganglienzellenalterationen auch geringfügiger Art sich leicht verraten. Wir können also die zweifellos sehr hervorstechende Beteiligung des Gefäßapparates an der Entzündung nicht lediglich für einen erst sekundär durch vorherige Affektion nervöser Elemente bedingten Prozeß halten. Für eine teilweise Selbständigkeit der Gefäßerkrankung spricht auch weiter der Befund von Gefäßinfiltraten mitten in der weißen Substanz, weit entfernt von der grauen; dafür spricht weiter auch die Piaaffektion, zumal wenn sie z. B. an der hinteren Zirkumferenz des Rückenmarks sich findet, also von den Vorderhörnern räumlich relativ weit getrennt ist, oder wenn sie in einer Höhe des Rückenmarks vorhanden ist, wo die Erkrankung der grauen Substanz sehr gering ist. Es weist also alles auf eine teilweise Unabhängigkeit der Gefäßalterationen von der nervösen Schädigung hin; es ist demnach kein Zweifel, daß wir — zum mindesten an vielen Stellen — den Prozeß als einen primär vaskulären bzw. primär perivaskulären auffassen müssen.

Mit dieser Erkenntnis ist noch nicht gesagt, daß das Virus nur hier seinen Angriffspunkt findet, und daß es nicht auch eine von der Gefäßerkrankung unabhängige Ganglienzellenaffektion hervorruft. Im allgemeinen indes hat man den Eindruck, daß die Alterationen der Ganglienzellen größtenteils sekundärer Art sind; sei es nun, daß die entzündlichen Infiltrate von den Gefäßen her direkt auf die Gan-

glienzellen übergreifen, sei es, daß sie infolge der durch die Gefäßaffektion bedingten Ernährungsstörungen, besonders das Ödem, zugrunde gehen. Auch das von klinischer Seite herangezogene Argument, daß die gelegentlich so plötzlich einsetzenden Lähmungen nur durch eine primäre Ganglienzellenaffektion erklärbar seien, ist nicht stichhaltig; denn gerade die Erfahrungen beim Affen haben gelehrt, daß bei solchen plötzlichen, in kurzer Zeit zum Tode führenden Lähmungen die interstitiellen Veränderungen recht beträchtlich sein können. In der Geschwindigkeit des Auftretens nachweisbarer Läsionen gibt also das interstitielle Gewebe dem Parenchym wenig oder nichts nach. Ich verweise auch noch einmal ausdrücklich darauf, daß bei den Affen relativ kurz vor Ausbruch der Lähmungen histologisch normale Verhältnisse gefunden werden. Manchmal hat man ja in der Tat den Eindruck einer mehr oder weniger isolierten Ganglienzellerkrankung. In diesen Fällen darf aber meines Erachtens das sehr häufig gleichzeitig bestehende, durch die interstitiellen Veränderungen bedingte Ödem nicht unbeachtet bleiben. Ein Befund indes spricht mit Sicherheit dafür, daß eine primäre Ganglienzellenaffektion vorkommt: das sind die besonders in den akutesten Fällen beobachteten Neuronophagien. Wenn auch hierbei interstitielle Veränderungen in der Regel nicht fehlen, so gewinnt man doch aus dem Bilde der isoliert liegenden, auf die Ganglienzellen beschränkten Rundzellenhäufchen den Eindruck einer besonderen Beziehung der vorliegenden Schädigung zu den Ganglienzellen. Wenn Landsteiner und Levaditi vor der eigentlichen Neuronophagie degenerative Veränderungen der Ganglienzellen vorausgehen sahen, so kann ich das meinerseits nicht finden. Ich glaube vielmehr, daß diese Form der Ganglienzellenschädigung eine nicht von Neuronophagie gefolgte und indirekt bedingte Alteration ist. Dafür spricht mir auch die Beobachtung, daß ich ganz normal erscheinende Ganglienzellen von den Phagozyten befallen sah. Ebensowenig habe ich mich überzeugen können, daß stets eine erkennbare Schädigung der Ganglienzellen den interstitiellen Veränderungen vorausgeht, wie das Landsteiner und Levaditi beobachtet haben und dementsprechend annehmen, daß der Prozeß stets an den Ganglienzellen beginne. (Dabei erkennen sie durchaus an, daß die Veränderungen der Gefäße und der Meningen sehr oft eine durchaus selbständige Erscheinung sind.) Ich habe im Gegensatz zu der ersterwähnten Beobachtung von Landsteiner und Levaditi recht häufig gut erhaltene Ganglienzellen in infiltriertem Gewebe gesehen. Leiner und v. Wiesner fanden bei Affen mit einer klinisch atypischen (marantischen) Form bei der histologischen Untersuchung des Rückenmarks keine zellige Infiltration,

wohl aber Hyperämie, Blutungen und Degeneration der Ganglienzellen. Es scheint mir für die pathogenetische Auffassung der typischen, zur Lähmung führenden Formen nicht unwichtig, daß in atypischen, nicht zur Lähmung führenden Fällen mehr der Eindruck einer isolierten Ganglienzellenaffektion gewonnen wurde.

Im allgemeinen kommen wir jedenfalls zu der Schlußfolgerung, daß der Prozeß zum großen Teil eine primär interstitielle Affektion ist. Daneben kommt aber auch ein primäres Ergriffenwerden der Ganglienzellen vor, das jedoch in der Mehrzahl der Fälle gegen die interstitiellen Prozesse zurücktritt. Wir kommen somit zu im wesentlichen demselben Standpunkt, wie ihn schon vor langen Jahren auf Grund histologischer und kritischer Studien sehr klar Fr. Schultze vertreten hat.

Mit dieser Erkenntnis beginnen aber, wie Wickman mit Recht hervorhebt, eigentlich erst die Schwierigkeiten für die Erklärung der klinischen Erscheinungen. Da es sich histologisch um eine disseminierte interstitielle Entzündung des Zentralnervensystems handelt, wäre a priori zu erwarten, daß klinisch das Bild einer transversalen Myelitis entsteht; statt dessen finden wir aber ein geradezu als systematische Rückenmarkserkrankung imponierendes Krankheitsbild. Diese Inkongruenz zwischen klinischen Erscheinungen und histologischem Befund hat daher den Anhängern der primär vaskulären Genese viel zu denken gegeben. Es sind mancherlei Hypothesen aufgestellt, alle von der Tendenz ausgehend, die besondere Bevorzugung der Vorderhörner des Rückenmarks mit Gründen zu erklären, die nicht im nervösen Parenchym liegen. Die Tatsache der besonderen Bevorzugung des Rückenmarks und speziell der grauen Substanz der Vorderhörner steht ja sowohl nach dem klinischen Bild als nach den histologischen Befunden außer allem Zweifel. Von besonderer Bedeutung unter den experimentell gewonnenen Beobachtungen erscheint mir nun, daß selbst bei den intrazerebral geimpften Affen die Lieblingslokalisation des Prozesses ebenfalls die grauen Vorderhörner des Rückenmarks betrifft, und daß dementsprechend auch die klinischen Erscheinungen mit besonderer Vorliebe in rein motorischen schlaffen Lähmungen, namentlich der unteren Extremitäten, bestehen, und so trotz der eigenartigen künstlichen Eingangspforte ziemlich genau das Bild der menschlichen „spinalen“ Lähmung entsteht. Wie ist das zu erklären?

Unter Beachtung der hervorragenden Beteiligung des Gefäßapparates an der interstitiellen Entzündung hat man Besonderheiten der Gefäßversorgung der grauen Rückenmarkssubstanz, besonders der der Vorderhörner, zur Erklärung herangezogen. Man glaubte die stärksten

Veränderungen im Gebiet der Arteria centralis nachgewiesen zu haben, die nach den Untersuchungen Kadyis die Vorderhörner versorgt, indem sie im Grunde der Fissura longitudinalis anterior in das Rückenmark eindringt und nach den Vorderhörnern umbiegt. Pierre Marie nahm daher an, daß der ganze Prozeß ein in der Arteria centralis lokalisierter embolischer Vorgang sei. Diese Deutung ist, wie Wickman gezeigt hat, jedenfalls nicht zutreffend. Abgesehen von dem Fehlen von Embolien oder Thrombosen, finden sich bei der Poliomyelitis keine für Embolie charakteristischen Läsionen, speziell keine Nekrosen; ferner wird bei experimentell erzeugten Embolien die graue Substanz absolut nicht bevorzugt. Weiter haben die histologischen Untersuchungen gelehrt, daß es gar nicht die Arterien, sondern die Venen sind, die vorzugsweise befallen werden, und endlich beschränkt sich der Prozeß nicht auf das zentrale Gefäßgebiet, das periphere erscheint kaum weniger ergriffen. Aus diesen und einer Reihe weiterer Gründe kann nicht nur nicht eine Embolie für die Genese verantwortlich gemacht werden, sondern es ist überhaupt kein in der zentralen Arterie liegendes Moment für die Lokalisation der Läsionen allein in Anspruch zu nehmen. Mehr Beachtung verdient die Annahme Wickmans, daß die besondere Bevorzugung bestimmter Rückenmarksteile in intimen Zusammenhang mit dem Gefäßgehalt der betreffenden Partien steht. Je reicher ein Gebiet an Gefäßen, um so intensiver in der Regel die Läsion. Dem entspricht auch, daß mit der Veränderung der Gefäßverteilung auch die Lokalisation der intensivsten Läsionen wechselt; während im unteren Lumbalmark die Vorderhornveränderungen entschieden im Vordergrund stehen, verschiebt sich im oberen Lumbalmark und besonders im unteren Dorsalmark der Prozeß mehr nach der Gegend der Clarkeschen Säulen hin, die hier mit reichlicheren Gefäßschlingen ausgestattet sind. Auf gewisse Schwierigkeiten, die auch bei Annahme dieser Wickmanschen Erklärung für die Interpretation der besonderen Bevorzugung der grauen Rückenmarkssubstanz noch bestehen bleiben, komme ich noch zurück.

Verbreitung des Virus im Zentralnervensystem. Wir wenden uns nun der zweiten Frage zu: Wie verbreitet sich das Virus im Zentralnervensystem? — Das histologische Bild weist vor allem auf die Gefäße hin. Gegen eine Verbreitung auf dem Blutwege sprechen aber nach Wickman die klinischen Erscheinungen, die in der Entwicklung der Lähmungen eine gewisse Regelmäßigkeit insofern erkennen lassen, als ihnen offenbar eine kontinuierliche, wenn auch ziemlich rasche Verbreitung des Prozesses entspricht. Diese kontinuierliche Verbreitung des Prozesses ergibt sich auch aus dem histologischen Bilde (siehe bes. Frontalschnitte). Das weist schon mehr auf die Lymphbahnen

hin. Hinzu kommt, daß bei den experimentellen Studien eine besondere Affinität des Virus zu den Lymphbahnen erkannt worden ist, hinzu weiter die von Wickman herangezogene Tatsache, daß im Zentralnervensystem die Gefäße von Lymphscheiden umgeben sind, und in diesen der Prozeß in erster Linie sich lokalisiert. Weiter kommen für die Verbreitung innerhalb des Zentralnervensystems auch die in der nervösen Substanz selbst gelegenen Lymphbahnen in Betracht. Hierfür bilden die oben zitierten Affenbeobachtungen gewisse Belege, nach denen infolge intrazerebraler Impfung in der Gegend der Zentralwindungen die Lähmungen meist an der gegenüberliegenden Körperseite begannen. Damit komme ich auf die Erklärung der schwer zu interpretierenden Tatsache, daß auch beim intrazerebral geimpften Affen die Lähmungen meist spinaler Natur sind. Ich stelle mir vor, daß das Virus sowohl entlang den perineuralen wie perivaskulären Lymphbahnen sich verbreitet und dann an bestimmten Stellen des Zentralnervensystems dank deren Reichtum an Lymphe (graue Vorderhörner des Rückenmarks!) einen besonders günstigen Nährboden findet. Der Einwand, daß doch schließlich auch im Gehirn zu solcher stärkerer Virusentwicklung sicher Gelegenheit genug ist, entbehrt der Berechtigung; denn erstens finden sich tatsächlich die zerebralen Läsionen beim intrakraniell geimpften Affen entschieden häufiger als beim Menschen; sodann aber fehlen im Gehirn die engen lokalen Beziehungen zu den motorischen Ganglienzellen, wie sie auf dem beschränkten Raum der Vorderhörner mit ihrem dichten Gefäßnetz gegeben sind. Wenn ich also mit Wickman annehme, daß die Bevorzugung der Vorderhörner des Rückenmarks auf ihrem Blutgefäß- bzw. Lymphgefäßreichtum beruht, so möchte ich das Vorherrschen spinaler Symptome beim intrazerebral geimpften Affen damit erklären, daß das in die Zentralwindungen eingeführte Virus den das Neuron umgebenden Lymphbahnen folgt und so in die grauen Vorderhörner der anderen Seite gelangt, wo es dank den geschilderten Verhältnissen besonders günstige Bedingungen für seine Vermehrung findet. Eine gewisse Stütze für diese Anschauungen erblicke ich in den Beobachtungen bei der Bornaschen Krankheit der Pferde, wo nach Joest sich im Riechhirn die intensivsten Läsionen finden, was Joest auf den Eintritt des Virus in die Nasenschleimhaut bezieht. Auch hier verbreitet sich der Erreger auf den perivaskulären und perineuralen Lymphwegen kontinuierlich weiter und findet, in das Rückenmark gelangt, ebenfalls in den grauen Vorderhörnern die Hauptstätte seiner Lokalisation.

Die Verbreitung des Virus innerhalb des Zentralnervensystems erfolgt also vom Ort des ersten Eindringens aus kontinuierlich auf dem Lymphweg, und zwar sowohl auf

den die Gefäße umscheidenden als auf den in der Nervensubstanz verlaufenden Lymphbahnen. Zu üppigerer Entwicklung des Virus kommt es hauptsächlich in den an Lymphe besonders reichen Gebieten des Zentralnervensystems.

Auf Grund experimenteller Studien nimmt Hoche den Zentralkanal als Verbreitungsweg des Poliomyelitisvirus innerhalb des Nervensystems in Anspruch und glaubt in dem Offensein des Kanals bei Kindern, eine Erklärung für das vorzugsweise Befallenwerden des Kindesalters gefunden zu haben. Diese Erklärung ist abzulehnen. Denn einmal ist der Prozeß beim Erwachsenen mit geschlossenem Zentralkanal prinzipiell der Poliomyelitis des Kindes gleichartig, und sodann ist der Zentralkanal beim Menschen sehr wenig, beim Affen nach meinen Untersuchungen so gut wie gar nicht an der Erkrankung beteiligt.

Der Infektionsweg zum Rückenmark. Wenn man im histologischen Bild — ich möchte sagen auf den ersten Blick — die besondere Beteiligung der Gefäße sieht, denkt man unwillkürlich zuerst daran, daß das Nervensystem auf hämatogenem Wege befallen wird. Wie Wick man aber schon gezeigt hat, sind es nicht die Kapillaren, wie man bei Voraussetzung einer hämatogenen Infektion erwarten müßte, sondern größere venöse Gefäße, die besonders, oft sogar allein, befallen sind. Weiter ist experimentell gezeigt, daß das Blut und die stark bluthaltigen Organe beim Menschen und beim Affen entweder frei von Virus oder doch mit so wenig Virus infiziert sind, daß schon daraus der Schluß erlaubt ist, daß es auf dem Blutwege zu keiner größeren Ausstreuung des Virus kommt. Hinzu kommt, daß das Pm.-Virus bisher noch nie im Inkubationsstadium im Blut gefunden wurde. Gegen die Annahme einer Ausstreuung des Virus auf dem Blutweg spricht auch folgende von Rénault gemachte Beobachtung: Eine Gravida erkrankte an schwerer Poliomyelitis, genas dann, kam zu normaler Zeit nieder und gebär ein gesundes Kind, das keinerlei Lähmungen aufwies. Da das Pm.-Virus die dichtesten Filter passiert, hätte man wohl eine Übertragung auf den Fötus erwarten dürfen, falls das Virus im Blut kreiste. Die experimentelle Forschung hat weiter gelehrt, daß vom Nerven aus die Infektion sehr leicht gelingt, daß dann das Virus in Nerven zentripetal zum Rückenmark wandert, und die Lähmungen entsprechend dem geimpften Nerven beginnen. Weiterhin ist ganz allgemein gezeigt, daß ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen der Impfstelle und dem Lähmungsbeginn insofern besteht, als die der Eingangspforte des Virus zunächst gelegenen Rückenmarkssegmente zuerst befallen werden. Es wählt also das Virus den kürzesten Weg zum Rückenmark, d. h. den Nervenweg. Daß das übrigens nicht gerade häufige Gelingen der intravenösen Infektion nicht gegen diesen neurogenen Infektions-

modus spricht, erörterte ich schon S. 135. Es liegen also die Verhältnisse fast genau so wie bei der Lyssa. (Wenn neuerdings einige Autoren sich wieder als Anhänger der hämatogenen Entstehung der Lyssa auf Grund der Tatsache bekennen, daß die ersten erkennbaren myelitischen Läsionen vaskulärer Art sind, so lehrt die obige kritische Erörterung, daß dieser Befund durchaus noch nicht die hämatogene Entstehung beweist.)

Harbitz und Scheel ebenso wie Flexner nehmen entsprechend einer schon vor längerer Zeit von Schultze geäußerten Vermutung an, daß das Virus zuerst in den Meningen sich einnistet, und die Rückenmarksläsionen durch ein Übergreifen des meningitischen Prozesses auf das Rückenmark entstehen. Auch entsprechend unserer Vorstellung ist es durchaus möglich und wahrscheinlich, daß das neurogen einwandernde Virus vom Nerven aus zuerst an die Pia gelangt und hier entzündliche Infiltrationen erzeugt. Daß aber das Rückenmark nur von der Pia her ergriffen werden soll, erscheint mir ebenso wie Wickman deshalb sehr unwahrscheinlich, da keine vollkommene Kongruenz zwischen Piaaffektion und Intensität der Rückenmarksläsionen besteht, und weiterhin die Pia in der Tiefe der vorderen Fissur meist stärker affiziert ist als in der Zirkumferenz des Rückenmarks. Gar nicht selten sah ich wenigstens die Infiltration des Piafortsatzes scharf an der Stelle abschneiden, wo er an die Oberfläche gelangt. Erinnern wir uns noch einmal der auf experimentellem Wege gewonnenen Überzeugung, daß das Virus eine besondere Affinität zu den Lymphbahnen besitzt, so gehen wir wohl nicht mit der Annahme fehl, daß das Virus der Heine-Medinschen Krankheit auf den die peripheren Nerven umscheidenden und auf den in den Nerveninterstitien selbst vorhandenen Lymphbahnen in zentripetaler Wanderung zum Zentralnervensystem hingelangt, wo es zunächst auf die Meningen übergreift und gleichzeitig auf dem Nervenwege weiter in die nervöse Substanz selbst gelangt.

Eine Stütze sehr wertvoller Art für diese Anschauung bilden auch die Feststellungen Joests bei der Bornaschen Krankheit der Pferde. Auf Grund sorgfältiger histologischer Studien und gründlicher kritischer Analysierung der verschiedenen eventuell in Betracht kommenden Infektionswege gelangt Joest zu dem Ergebnis, daß der Erreger der Krankheit in den Nerveninterstitien und Nervenscheiden das Gehirn erreicht. Da bei der Bornaschen Krankheit die Infektion hauptsächlich von der Nasenschleimhaut her stattfindet, ist es verständlich, daß hier besonders das Gehirn, zumal die Riechwindung, zuerst und am intensivsten ergriffen wird. Das Virus folgt dabei in zentripetaler Richtung dem Nervus olfactorius, gelangt in den Subarachnoidealraum, wo es eine gewisse meningitische Reizung erzeugt und weiterhin mit dem

Nerven in die Gehirnsubstanz eindringt. Auch Joest lehnt die Annahme ab, daß die Weiterverbreitung des Prozesses innerhalb des Zentralnervensystems nur durch Übergreifen der Infiltration von der Pia her stattfindet.

Eintrittspforte des Virus. Hinsichtlich der Beantwortung der letzten Frage nach der Eintrittspforte des Virus sprechen die klinischen Erscheinungen zum Teil für Mund und Rachen sowie die tieferen Respirationswege, zum Teil für den Magen-Darm-Kanal wegen der hierhin weisenden Initialsymptome. Nachdem wir nachgewiesen haben, daß beim Affen recht häufig nach intrazerebraler Impfung gastro-intestinale Symptome sich einstellen, denen auch pathologisch-anatomische, auf das Virus zu beziehende Veränderungen entsprechen, und nachdem weiter gezeigt ist, daß das Virus, wie auch die Infektion ausgeführt ist, in der Rachenschleimhaut erscheint und dort gewisse Veränderungen auslöst, wird man immer daran denken müssen, ob nicht die erwähnten Symptome Folge einer sekundären Viruseinwanderung sind. Da indes bei der natürlich entstandenen Heine-Medinschen Krankheit die erwähnten Symptome dem Eintritt der Lähmungen fast ausnahmslos vorausgehen, bin auch ich durchaus geneigt, sie als den Ausdruck einer primären Viruseinwanderung zu deuten. Hinzu kommt, daß die experimentellen Feststellungen der Annahme dieser Eingangspforten nicht widersprechen, wenn auch die Infektion von hier aus anscheinend nicht besonders leicht gelingt. Nehmen wir noch weiter die nachgewiesene besondere Affinität des Virus zum Lymphapparat hinzu, so erscheint es in der Tat als eine sehr gut gestützte Annahme, wenn man die mit lymphatischen Apparaten gut ausgestattete Rachen- oder Darmschleimhaut als die vornehmlichste Eingangspforte des Virus betrachtet. Welche von beiden Eintrittsstellen die bevorzugtere ist, ist schwer zu sagen. Nach den klinischen Initialsymptomen wechseln hier die verschiedenen Epidemien sehr. Von unserer Annahme ausgehend, daß das Virus stets auf dem kürzesten Wege das Zentralnervensystem erreicht, wird man wegen der besonderen Bevorzugung der unteren Extremitäten in erster Linie den Magen-Darm-Kanal als Eingangspforte ansehen müssen. Zu beachten ist aber, daß, wo auch die Infektion stattfindet, die Lähmungen stets besonders gern die unteren Extremitäten betreffen. Man wird daher vor allem feststellen müssen, wo die Lähmungen beginnen. So wäre z. B. besonders darauf das Augenmerk zu richten, ob im Anschluß an im Mund- oder Rachenraum lokalisierte Initialsymptome der Beginn der Lähmungen die oberen Extremitäten betrifft. Die Beobachtung, daß auch in diesen Fällen die unteren Extremitäten schließlich am intensivsten befallen werden, ist bei der besonderen Prädisposition der ihnen entsprechenden Rückenmarkssegmente nicht

weiter verwunderlich. Gegen die Annahme, daß die Nasenschleimhaut häufiger als Eintrittspforte in Betracht kommt, spricht die Seltenheit zerebraler Lähmungsformen.

Schlußfolgerungen. Keine der im vorhergehenden gemachten Schlußfolgerungen kann Anspruch auf unbedingte Gewißheit machen — wie viele Beweise in der Naturwissenschaft können das? —. Die Stützen einiger im vorhergehenden gezogenen Schlüsse haben sogar noch viel Hypothesenhaftes. Immerhin besitzt vorläufig etwa folgende Vorstellung von der Pathogenese der Heine-Medinschen Krankheit des Menschen die größte Wahrscheinlichkeit:

Das Virus der Heine-Medinschen Krankheit dringt von den lymphatischen Aufnahmeapparaten des Rachens oder des Darmkanals oder von beiden aus — es wechselt das etwas in den verschiedenen Epidemien — in den Organismus ein. Von hier aus wandert es längs der in den Interstitien und in den Scheiden der peripheren Nerven vorhandenen Lymphbahnen dem Rückenmark zu. Hier angekommen, erzeugt es eine leichte infiltrative Entzündung der Pia von lymphozytärem Typus und dringt weiter längs des Nerven in die eigentliche nervöse Substanz ein, wo es sich kontinuierlich besonders in den Lymphscheiden der größeren Venen, aber auch in den nervösen Gewebes selbst gelegenen Lymphbahnen weiter verbreitet. Dank seinen elektiven Beziehungen zum Lymphapparat kommt es besonders da zu üppiger Entwicklung, wo, wie in den grauen Vorderhörnern des Rückenmarks, ein besonderer Gefäß- und damit Lymphreichtum sowie ein sehr lockeres Gefüge des Gewebes besteht. Das Virus erzeugt hier eine infiltrative Entzündung von lymphozytärem Typus, die einmal sekundär, sei es durch Ernährungsstörungen, sei es durch direktes Übergreifen des Infiltrationsprozesses, zur Ganglienzellendegeneration und schließlich zum Ganglienzellenschwund führt. In anderen Fällen, besonders solchen von sehr schwerer Infektion werden auch primär die Ganglienzellen befallen — ein Vorgang, an den sich mit Regelmäßigkeit eine Vernichtung derselben durch hauptsächlich lymphozytäre Freßzellen anschließt.

Fünftes Kapitel.

Epidemiologie.

1. Geschichte der Seuchengänge.

Älteste Nachrichten. Die spinale Kinderlähmung ist jedenfalls eine schon seit langer Zeit vorhandene Krankheit. Zweifellos war sie zu der Zeit, in der Heine seine Monographien schrieb, schon lange vorhanden. Heine erwähnt Patienten, die vor mehr als 50 Jahren von der Kinderlähmung befallen waren; er spricht von „einem gar nicht seltenen“ Vorkommen der Krankheit und zitiert einen Autor Shaw, nach dem auch in Indien, Ägypten und anderen außereuropäischen Ländern damals die Krankheit bekannt war. „Ein anderer Autor, Colman“ — so schreibt Heine — „erwähnt sogar ein epidemisches Auftreten derselben.“ Diese letzte Notiz Heines bedarf allerdings nach Wickman sehr der Einschränkung; tatsächlich hat jener Autor, der übrigens Colmer (nicht Colman) hieß, nur durch die Mutter eines an Hemiplegie leidenden Kindes erfahren, daß in der betreffenden Ortschaft mehrere Fälle von Paraplegie und Hemiplegie unter den Kindern innerhalb 3—4 Monaten aufgetreten seien. Die Nachricht ist also wenig verbürgt.

Bemerkenswert ist jedenfalls, daß, obwohl die Kinderlähmung sicher schon seit langer Zeit existierte, in der älteren Literatur sich keine einzige Notiz über eventuelles epidemisches Auftreten derselben findet. Auch nachdem die Monographien Heines geschrieben waren, und die sonstige Literatur über die Kinderlähmung schon einen recht beträchtlichen Umfang erreicht hatte, finden wir bis zum Beginn der 80er Jahre keine Mitteilungen über epidemisch auftretende Kinderlähmung. Es mag wohl sein, daß in einer Zeit, in der man noch nicht die Möglichkeit erwog, daß es sich um eine infektiöse Krankheit handeln könne, gelegentlich vorkommende kleine Gruppenerkrankungen nicht als zusammengehörig erkannt wurden, zumal dann, wenn die eventuell beobachteten klinischen Differenzen zwischen den Erkrankungsformen die Annahme ätiologisch verschiedener Erkrankungen mehr nahelegten. Bei dem Vertrautsein der Ärzte mit dem Begriff und Bild der „spinalen

Kinderlähmung“ und angesichts weiter der Überlegung, daß diese spinale Form schließlich doch eines der häufigsten unter den klinischen Bildern der Heine-Medinschen Krankheit ist, kann dieses vollkommene Fehlen von Angaben über Kinderlähmungsepidemien nur so zu deuten sein, daß tatsächlich bis etwa zum Anfang der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts Epidemien der Heine-Medinschen Krankheit nicht vorgekommen sind.

Es ist das Verdienst skandinavischer Autoren, zuerst auf die Tatsache epidemischen Auftretens der Kinderlähmung aufmerksam gemacht zu haben. Gleichzeitig mehrten sich allerdings auch in anderen europäischen Ländern die Angaben über bemerkenswerte Gruppen- oder Familienerkrankungen an Kinderlähmung. Ich will im folgenden — für die einzelnen Länder getrennt — ein übersichtliches Bild über diese epidemiologischen Beobachtungen zu geben versuchen.

Schweden und Norwegen. Die beiden skandinavischen Nachbarländer — Schweden und Norwegen — streiten sich um die Ehre, zuerst epidemisches Auftreten der Heine-Medinschen Krankheit beschrieben zu haben. Nach einer Angabe Netters soll im Jahre 1868 ein norwegischer Autor Ch. Bull über eine kleine Epidemie von 14 Fällen (von denen 4 tödlich endeten) berichtet haben; der genannte Autor habe sie zwar „*Menigitis spinalis acuta*“ genannt, ihre — mir leider nicht bekannt gewordene — Beschreibung lasse aber keinen Zweifel darüber zu, daß es sich um Kinderlähmung gehandelt habe. Die Fälle ereigneten sich in der Zeit von Mai bis August und erreichten ihren Höhepunkt im Juli (8 Fälle). Nach Wickman hat als erster der schwedische Arzt Bergenholz im Jahre 1881 eine kleine, 18 Fälle umfassende Epidemie zu Umea im nördlichen Schweden beobachtet und darüber an die Medizinalverwaltung berichtet. Hier hat es sich ganz zweifellos um die Heine-Medinsche Krankheit gehandelt. Die Beobachtung blieb, da sie nicht in der medizinischen Literatur erschien, unbekannt. Unbeachtet blieben auch nachher zu nennende Beobachtungen von Oxholm (Norwegen) und Cordier (Frankreich), die gewisse Andeutungen über epidemisches Auftreten der Kinderlähmung enthielten.

Die ersten Epidemien, welche größere Beachtung fanden, verdanken das den grundlegenden klinischen Studien Medins, die er gelegentlich dieser Epidemien machte. Es handelt sich um 43 in den Monaten Mai bis November 1887 in Stockholm und Umgebung beobachtete und 21 im Jahre 1895 ebenda aufgetretene Fälle.

Auch die weiteren schwedischen Epidemien — um zunächst bei Schweden zu bleiben — haben Material für grundlegende klinische und

epidemiologische Studien geboten. Gelegentlich der Epidemien 1899 (54 Fälle in Stockholm), 1903 (20 Fälle in Göteborg) und 1905/06 (ca. 1100 Fälle umfassende, über große Teile Schwedens ausgedehnte Epidemie) sammelte Wickman seine bisher von keinem Autor wieder erreichten und in klassischen Studien niedergelegten Erfahrungen. Aus den Jahren 1907 und 1908 werden ebenfalls noch gehäufte Fälle der Krankheit aus Schweden gemeldet.

In Norwegen sah zuerst Oxholm eine kleine Endemie von 5 Fällen, die im Juli bis September 1886 sämtlich auf engbegrenztem Gebiet vorkamen. Es ist aber zweifelhaft, ob der Autor die Natur der Erkrankung richtig erkannt hat. In dem gleichen Jahre hat dann noch Leegard eine kleine Endemie in Mandal, einer kleinen norwegischen Stadt, gesehen. 1893 beobachteten Bülow-Hansen und Harbitz drei Erkrankungsfälle bei Geschwistern, die sie sorgfältig pathologisch-anatomisch studierten. 1898/99 beobachtete Looft eine kleine Epidemie in Bergen. Es folgt dann Juli bis Oktober 1899 die erste größere Epidemie von 54 Fällen in Bratsberg (im südöstlichen Norwegen), welche Leegard studierte. Er machte bei dieser Gelegenheit die bemerkenswerte Beobachtung, daß sich die Erkrankung entlang den Verkehrswegen ausdehnte. 1904 folgt mit dem Studium von 41 norwegischen Fällen Nannestad und mit 24 Fällen Platou.

Endlich setzt 1905/06 entsprechend der gleichzeitigen schwedischen Epidemie, eine große ca. 1000 Fälle umfassende norwegische Epidemie ein (Leegard, Harbitz und Scheel, Geirsvold u. a.).

Unter der Voraussetzung, daß eventuell frühere Epidemien der Beobachtung nicht entgangen sind, sehen wir also, daß sich von Anfang der 80 er Jahre ab die Erkrankungen an Heine-Medinscher Krankheit in den skandinavischen Ländern häufen — zuerst als kleine Gruppen- und Familienerkrankungen, dann in Form kleiner Endemien, weiter als erste bemerkenswertere Epidemie 1887 in Schweden, als etwas größere Epidemie im Jahre 1899 in beiden Ländern, um dann gleichzeitig in beiden (1905) zu einer großen Epidemie — im Verhältnis zur Bewohnerzahl zweifellos bisher der größten — auszubrechen, vergleichbar den gefürchteten nordamerikanischen Waldbränden, die als unscheinbar im Steppengras glimmendes Feuerchen beginnen, von Zeit zu Zeit im Wind sich etwas anfachen, um dann langsam weiter kriechend schließlich in einem mächtig lohenden, jedem menschlichen Widerstande spottenden Waldbrande auszulodern.

Deutschland. Eine ganz ähnliche Entwicklung in epidemiologischer Hinsicht beobachten wir in Deutschland.

Im Jahre 1882 sahen Möbius und Säger zwei Geschwister, das eine an einer spinalen, das andere an einer enzephalitischen Lähmung erkranken. Im Jahre 1886 beobachtet Strümpell innerhalb eines einzigen Monats 3 Kinderlähmungsfälle, von denen ebenfalls 2 Fälle Geschwister betrafen — eine Beobachtung, die seiner Hypothese von der infektiösen Natur der Kinderlähmung eine erneute Stütze gab. Unter dem Einfluß dieser Strümpellschen Annahme folgen dann zwei Dissertationen, die eine aus dem Jahre 1890 (Briegleb), die über 5 aus engbegrenztem Bezirk in der Umgebung von Jena stammende Fälle berichtet, die sich sämtlich innerhalb eines Zeitraumes von nur vier Wochen ereigneten. Briegleb bringt diese Fälle ausdrücklich deshalb zur Kenntnis, „weil dieselben die Vermutung Strümpells zu stützen scheinen, daß das Auftreten der Krankheit zur selben Zeit in derselben Gegend einen besonders organisierten Krankheitserreger voraussetze“. Ganz ähnlichen Inhalts ist die Dissertation von Pleuß, der 1897 innerhalb 3 Monaten 4 Kinderlähmungsfälle aus der Umgebung von Kiel berichtet. — Eine kleine familiäre Gruppenerkrankung beschreibt sodann Hoffmann 1904 aus Düsseldorf. Sie betraf einen Bruder und eine Schwester, die an demselben Tage erkrankten, der sechsjährige Knabe an einer zerebralen Hemiplegie, das vierjährige Schwesterchen an spinaler Lähmung. Bis hierhin haben wir es also in Deutschland nur mit kleinen Gruppenerkrankungen zu tun.

Wie das Wetterleuchten kommenden Unwetters mutet es uns aber an, wenn 1898 Auerbach aus Frankfurt über nicht weniger als 15 Fälle von Kinderlähmung berichtet, die in den Monaten Mai bis Dezember auftraten. Eine in der Tat ungewöhnlich große Zahl, wenn wir die Angabe Auerbachs beachten, daß in den Jahren 1892—1897 insgesamt nur 11 Fälle von ihm beobachtet wurden. Noch bemerkenswertere Häufungen von Fällen ereignen sich dann im Jahre 1908, einmal in der Umgebung von Heidelberg (36 Fälle — Hoffmann) und in der Umgebung von Hamburg (22 Fälle — Nonne). Diese kleinen Epidemien sind — um den begonnenen Vergleich weiterzuführen — wie das schon vernehmlichere Grollen des Unwetters, das dann im nächsten Jahre (1909) an verschiedenen Stellen in Deutschland kräftig einschlug. Vor allem in Westfalen und Rheinland, besonders innerhalb des westfälischen Industriebezirks, wo sicherlich etwa 700 Fälle vorkamen. Die rheinisch-westfälische Epidemie ist von einer ganzen Reihe von Autoren studiert worden (P. Krause, Meinicke, Grober, Reckzeh, Wollenweber, Gasters, Lasch, Vieten). Die Epidemie griff dann auch auf Hessen-Nassau über, wo Ed. Müller mindestens 130 Fälle sah und zu seinen klinisch-epidemiologischen Studien benutzte. Es folgen weiter 34 Fälle in der Provinz Hannover (Eichelberg),

ca. 50 Fälle in Schlesien (O. Förster) und 51 Fälle in Pommern (Peiper). Insgesamt sind im Jahre 1909 sicher mindestens 1000 Fälle von Kinderlähmung in Deutschland vorgekommen. Aus den Verhandlungen medizinischer Gesellschaften in Berlin kann man entnehmen, daß in Norddeutschland, besonders in der Umgebung der Reichshauptstadt, Ende des Jahres 1910 gehäufte Fälle von Kinderlähmung wieder vorgekommen sind.

Es wiederholt sich in Deutschland das, was wir in Skandinavien schon sahen: anfangs kleine Gruppen- und Familienerkrankungen, dann kleine Epidemien und endlich eine größere Seuche.

Österreich. In dem gleichen Jahre, in dem in Deutschland die Beobachtung eines ersten epidemieartigen Auftretens der Kinderlähmung gemacht wurde (1898) zeigt sich nach den Beobachtungen von Zappert und Neurath auch ein gehäuftes „geradezu epidemisches“ Auftreten der Krankheit in Wien und Umgegend. Im Sommer 1898, besonders im August und September, wurden 42 Fälle beobachtet, während in den vorausgegangenen 10 Jahren insgesamt nur 129 Erkrankungen vorkamen. Im September 1898 ereigneten sich 12 Erkrankungen, also eine größere Zahl, als sie die bisherigen Jahresdurchschnitte liefern. Auch für Österreich war dieses erste epidemieartige Auftreten der Vorbote kommenden größeren Unheils; denn im Jahre 1908 setzte besonders in Wien und Niederösterreich eine schon recht große, ca. 300 Fälle umfassende Epidemie ein, an deren Erforschung sich eine ganze Reihe von Autoren beteiligte (Zappert, Neurath, Frankl-Hochwart, Löcker, Lindner und Mally u. a.). Die Epidemie begann im Juli und erreichte ihren Höhepunkt im September und Oktober 1908. Die Epidemie wird deshalb immer besonderes historisches Interesse behalten, weil bei dieser Gelegenheit Landsteiner und Popper ihren erfolgreichen Übertragungsversuch auf den Affen verwirklichten. — Im Jahre 1909 greift die Epidemie auf Oberösterreich und Steiermark über, wo nach den Beobachtungen von Fürntratt und Potpeschnigg mindestens 600 Fälle, wahrscheinlich noch viel mehr, vorkamen. Auch Kärnten wurde von der Epidemie heimgesucht. Potpeschnigg macht die bemerkenswerte Angabe, daß schon in den Jahren 1906 und 1907 eine auffällige Häufung von Poliomyelitisfällen in Form kleiner Gruppenerkrankungen vorausging. Wir finden also in Österreich, so wie in Skandinavien und Deutschland, wiederum die der eigentlichen Epidemie vorausgehenden Alarmzeichen.

Holland und Schweiz. Die übrigen europäischen Länder sind von größeren Epidemien bis heute verschont geblieben. In Holland sind 1906 gehäufte Erkrankungen vorgekommen und ebenso in 1909, ohne daß

man von einer eigentlichen Epidemie sprechen kann. 1909 wurden 24 Fälle in Leiden, 14 Fälle in Warnsweld und Zutphen beobachtet. In der Schweiz wurden 1910 gehäufte Fälle beobachtet (Eichhorst, Hagenbach).

England. Wenige Berichte liegen auch aus England vor. Bemerkenswert ist eine im Jahre 1896 von Pasteur beobachtete familiäre Gruppenerkrankung, welche sämtliche 7 Kinder derselben Familie betraf, die innerhalb 10 Tagen erkrankten, und zwar zum Teil an spinalen, zum Teil an zerebralen Erkrankungsformen, zum Teil unter unbestimmten Fiebererscheinungen — also, wie wir heute sagen würden, abortiven Formen. — 1897 beobachtet Buzzard in London 4 Fälle, von denen 2 Geschwister betrafen und die anderen beiden in einer angrenzenden Straße sich ereigneten. — Juli und August 1902, und zwar innerhalb 6 Wochen, beobachtete Batten 9 Fälle; eine ähnliche Beobachtung machte im gleichen Jahre Mitchell Stevens in Cardiff. — 1909 berichtet Treves über eine kleine Epidemie in Upminster. Zu einem größeren Seuchenausbruch ist es also in England anscheinend nicht gekommen.

Frankreich. Nicht uninteressant — weil in gewissen Beziehungen analog den Erfahrungen in Skandinavien, Deutschland und Österreich — sind französische Beobachtungen. Cordier berichtet 1888 über nachträglich von ihm gesammelte 13 Fälle von Kinderlähmung, die im Jahre 1885 in Sainte-Foye d'Argentières, einem 1400 Einwohner zählenden Dorfe bei Lyon, sich ereigneten, und von denen 4 verstarben. Cordiers Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß es in 2 Fällen infolge des Besuches bei Erkrankten zum Ausbruch der Erkrankung kam. Ferner kamen die Fälle meist in benachbarten Häusern vor. Wir finden hier also zum ersten Mal einen Hinweis auf die eventuelle Kontagiosität der Heine-Medinschen Krankheit. — 1893 sah André 4 Fälle in der Umgebung von Saint-Girons und 1895 einige Fälle in Toulouse, bei denen die Wahrscheinlichkeit nachbarlicher Beziehungen nahelag. Im gleichen Jahre erhält Beclère einen glaubhaften Bericht über ein Dutzend Fälle von Kinderlähmung, die innerhalb 3 Monaten in einem Dorf sich ereigneten. 1898 macht der gleiche Autor die Beobachtung einer Geschwistererkrankung, ebenso wie Guinon und Rist im Jahre 1903.

Im Jahre 1909 folgt dann ein deutlich epidemieartiges Auftreten der Heine-Medinschen Krankheit in Paris und Umgebung, wo nach Netter mindestens 100 Fälle vorgekommen sind.

Spanien. In den südeuropäischen Ländern sind bisher nur kleine Endemien zur Beobachtung gelangt. So berichtet aus Spanien im Jahre 1896 Roset über eine kleine Endemie von 8 Fällen, die sich in der Umgebung von Valls ereigneten, und von denen bemerkenswertere 5 Fälle hemiplegische Formen waren.

Italien. Aus Italien liegen nur Berichte über Gruppenerkrankungen bzw. kleine Endemien, allerdings recht zahlreich, vor (1895 — 13 Fälle in der Umgebung von Padua, beobachtet durch Cerevesato; im gleichen Jahre 7 Fälle innerhalb 15 Tagen in Montespertoli in der Umgebung von Florenz, beschrieben durch Pieraccini). 1895 beobachtet Buccelli 17 Fälle in Genua, die sich alle in dem gleichen Stadtviertel, mehrere in einem Haus bzw. innerhalb einer Familie ereigneten. Weitere Beobachtungen stammen von Fabris (22 Fälle im Jahre 1897/98 in Conegliano), Simonini (20 Fälle im September und Oktober 1898 in Vicence) und Lorenzelli (26 Fälle im Jahre 1901 in Parma).

Rußland. Aus Rußland liegt nur die kurze Mitteilung vor (Jogichess), daß im Jahre 1909/10 gehäufte Fälle von Kinderlähmung in St. Petersburg vorgekommen sind.

Nordamerika. Zum Ausbruch großer Epidemien ist es dagegen wieder in Nordamerika gekommen, aber auch hier erst, nachdem schon längere Zeit vorher Vorboten in Form kleiner Gruppenerkrankungen, kleiner und größerer Endemien vorausgegangen waren. So sollen 1892 38 Fälle von Kinderlähmung im Staate Massachusetts beobachtet sein. 1894 berichten Caverley und Macphail über eine Epidemie von 126 Fällen aus dem Staate Vermont in Canada, die sie allerdings fälschlicherweise mit epidemischer Genickstarre identifizierten. 1896 kommt es zu gehäuften Fällen in den Staaten Alabama und Maine. 1897 beobachtete H. L. Taylor 12 Fälle in einem kleinen Stadtteile New Yorks, 1898 M. Taylor 4 Fälle, von denen 2 Fälle Geschwister und 1 Fall einen Vetter dieser Geschwister betraf. Im gleichen Jahre beobachteten Newmark und Packard Geschwistererkrankungen, 1899 Chapin 7 Fälle in Ponghkeepsie, 1899 Mackenzie 17 Fälle in Dutchel Country, 1900 Painter 38 Fälle in Boston, im gleichen Jahre Bon·durand und Woods 15 Fälle in Alabama. 1901 wurden 55 Fälle in San Francisco beobachtet; 1906 kam es zu einem beträchtlich gehäuften Auftreten der Kinderlähmung in New-York (Collins und Romeiser).

Im Jahre 1907 setzt dann die erste wirklich große amerikanische Epidemie ein, die in New-York allein 2500 Fälle umfaßt haben soll (Collins, Gibney, Wallace, Romeiser, Koplik, Starr, Berg, Clowe u. a.), in Massachusetts 234 Fälle betraf und auch auf die Staaten New Jersey, Connecticut übergriff. Aus dem Jahre 1908 werden schwächere Epidemien aus Massachusetts (136 Fälle — Lovett und Emerson) sowie aus Pennsylvania, Iowa, Visconsin, Michigan und Minnesota gemeldet. 1909 befindet sich die Epidemie auch in Nebraska, und nach den neuesten amerikanischen Mitteilungen erreicht die Zahl

der in den letzten 3—4 Jahren erkrankten Kinder schon die beträchtliche Höhe von 20 000!

Nach Flexner sind zurzeit nur noch wenige Staaten in Nordamerika verschont; die südlichen Staaten scheinen zwar noch frei, doch ist es fraglich, ob nicht mangelhafte Berichterstattung daran schuld ist. Flexner hebt hervor, daß der Beginn der großen Epidemie 1907 in den am Ozean gelegenen östlichen Staaten begann, und zwar besonders in denen, die wie Minnesota viel skandinavische Einwanderung aufweisen.

Kuba. Im Jahre 1909 wird auch aus Kuba durch Lebrdeu und Recio eine Epidemie gemeldet,

Südamerika scheint bisher völlig frei geblieben zu sein.

Australien. Wohl aber sind hin und wieder in Australien kleine Epidemien beobachtet worden. So im Jahre 1895 14 Fälle in Port Lincoln (Alston); im Jahre 1904, besonders im März und April, 34 Fälle in Sidney und Brisbane (Wade); 1908 135 Fälle in Melbourne (Steffens).

Entstehung der großen Epidemien. Wenn wir die vorstehenden Daten über epidemisches Auftreten der Kinderlähmung überblicken, so fällt uns eine wenig beneidenswerte Bevorzugung der nördlich gelegenen Länder, besonders von Skandinavien und Nordamerika, auf. In den skandinavischen Ländern treten überdies die großen Epidemien zuerst auf und erreichen anscheinend dort auch ihre größte Ausdehnung. Daß indes die südlich gelegenen Länder keine Immunität gegen die unheimliche Seuche genießen, beweisen die kleinen Endemien, die dort z. B. in Italien, aufgetreten sind. Vielleicht ist es nur eine Frage der Zeit, daß es auch in diesen Gegenden zu größeren Epidemien kommt.

Weiter haben wir ganz allgemein beobachtet, daß in allen Ländern den eigentlich großen Epidemien Vorläufer in Form gehäufte-r Gruppenerkrankungen vorausgehen. Es ist deshalb sehr die Frage, ob die Ansicht richtig ist, wie sie anscheinend Flexner hat, daß der Ausbruch größerer Epidemien auf eine Einschleppung der Seuche von Skandinavien her zu beziehen ist, eine Annahme, die anderseits deshalb etwas für sich hat, weil die skandinavischen Epidemien den übrigen Epidemien vorausgingen. Da indes in allen den Ländern, in denen es zu großen Seuchenausbrüchen gekommen ist, die Heine-Medin-sche Krankheit in ihrer sogenannten sporadischen Form dauernd heimisch und diese letztere, wie wir heute mit voller Bestimmtheit wissen, mit der epidemischen Form identisch ist, so haben wir jedenfalls keinen zwingenden Grund zu der Annahme, daß die großen Epidemien in Deutschland, Österreich und Nordamerika auf eine Einschleppung

des Virus von Skandinavien zu beziehen sind. Auffallend und bemerkenswert bleibt jedenfalls, daß wir es erst vom Beginn der 80er Jahre ab mit gehäuftem Auftreten, vom Jahre 1905 ab erst mit eigentlichen größeren Epidemien einer Krankheit zu tun haben, die schon lange bei uns heimisch war. Jeder Versuch einer Erklärung hätte hier nur den Wert einer mehr oder weniger unwahrscheinlichen Hypothese. Manche nehmen eine Virulenzsteigerung des Erregers an und begründen dies damit, daß gelegentlich der Epidemien der Tod an Kinderlähmung öfter eintrat, sowie daß auch häufiger Erwachsene befallen wurden als bei der sporadischen Poliomyelitis. Vermutlich sind beide Begründungen irrig; sowohl die bei Kindern vorkommenden Todesfälle als die Erkrankungen der Erwachsenen an Heine-Medinscher Krankheit segelten früher, vor dem Bekanntwerden der Forschungen Medins und besonders Wickmans, unter anderer Diagnose. Denkbar wäre vielleicht zur Erklärung des epidemischen Auftretens der schon lange sporadisch vorhandenen Krankheit folgendes: Durch eine besondere Verkettung von Umständen kommt es zur Infektion einer größeren Gruppe von Kindern, und dank der dadurch bewirkten Häufung des Infektionsstoffes ist die Möglichkeit weiterer Verbreitung gegeben. Wir werden dann aber gleich wieder vor die Frage gestellt, warum erst in den letzten Jahren diese für eine Häufung des Infektionsstoffes günstigen, uns in ihrem Wesen noch unbekannten Bedingungen sich eingestellt haben. Zu denken wäre an die durch die Schaffung dichter Eisenbahnnetze vielleicht mehr gegebene Verbreitungsmöglichkeit des Infektionsstoffes. Tatsächlich wissen wir nichts Bestimmtes über die Ursachen, warum die Heine-Medinsche Krankheit — eine bei uns als Einzelerkrankung schon seit Jahrzehnten heimische Krankheit — plötzlich als große Epidemie auftritt und unsere Unwissenheit in diesem Punkte wollen wir nicht verschleiern.

2. Der epidemiologische Charakter der einzelnen Seuche.

Jahreszeit. Gemeinsam ist bei fast allen oben erwähnten Epidemien das Bestehen gewisser gesetzmäßiger Beziehungen im epidemischen Auftreten der Heine-Medinschen Krankheit zur Jahreszeit. Die Heine-Medinsche Krankheit ist in exquisiter Weise eine Erkrankung des Sommers und des Herbstes, insbesondere des Spätsommers und des Frühherbstes. Man kann das nicht besser

illustrieren als durch die im folgenden wiedergegebene Kurvendarstellung Wickmans, aus der die ganz auffallende Steigerung von Erkrankungsfällen in Schweden während der Monate Juli bis Oktober 1905 mit besonderer Bevorzugung des August erhellt (Abb. 50).

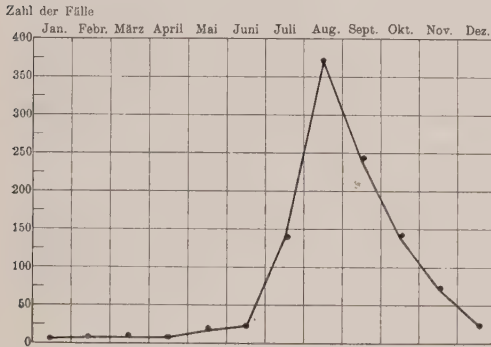


Abb. 50.

Häufigkeit der Heine-Medinschen Krankheit in Schweden während der einzelnen Monate. (Nach Wickman.)

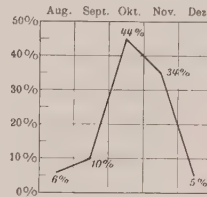


Abb. 51.

Prozentuale Häufigkeit der Fälle in Hessen-Nassau im August bis Dezember 1909. (Nach Ed. Müller.)

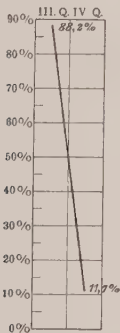


Abb. 52.

Prozentuale Verteilung der Fälle Wickmans auf das 3. und 4. Quartal. (Schwedische Epidemie 1905). (Nach Ed. Müller.)

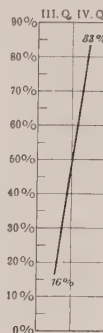


Abb. 53.

Prozentuale Verteilung der Fälle in Hessen-Nassau auf das 3. und 4. Quartal. (Nach Ed. Müller.)

Indes kann sich gelegentlich auch der Höhepunkt einer Epidemie etwas verschieben. Es war das gerade bei unseren Fällen in Hessen-Nassau nach Ed. Müller der Fall, der im Oktober und November viel reichlicheres Auftreten der Erkrankungen sah als im August und September (Abb. 51). Die Verteilung der Fälle auf das 3. und 4. Quartal

gelegentlich der von Wickman beobachteten schwedischen Epidemie von 1905 und unserer hessischen Epidemie 1909 hat Ed. Müller sehr illustrativ in den vorstehenden Kurven (Abb. 52 und 53) wiedergegeben.

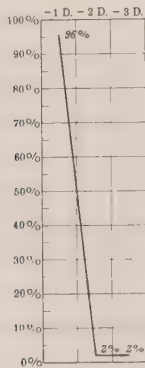


Abb. 54.

Prozentuale Verteilung der Fälle auf die ersten Dekaden. (Nach Ed. Müller.)

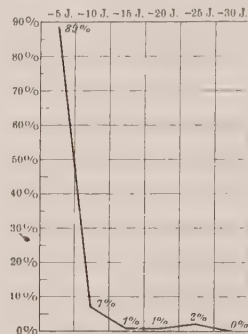


Abb. 55.

Prozentuale Verteilung der Fälle auf die ersten sechs Quinquennien. (Nach Ed. Müller.)

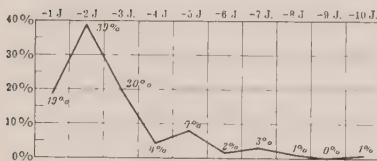


Abb. 56.

Prozentuale Verteilung der Fälle auf die ersten zehn Lebensjahre. (Nach Ed. Müller.)

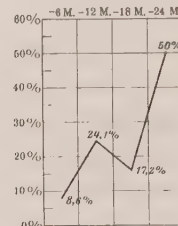


Abb. 57.

Prozentuale Verteilung der Fälle auf die ersten vier Halbjahre. (Nach Ed. Müller.)

Müller nimmt wohl mit Recht an, daß die Verschiebung des Höhepunktes bei der hessischen Epidemie auf dem erst relativ späten Übergreifen der westfälischen Epidemie auf Hessen-Nassau beruht.

Wickman weist darauf hin, daß gelegentlich der Höhepunkt einer Epidemie auch im Winter liegen kann. So wurde im nördlichsten Schweden eine mitten im Winter ihren höchsten Stand erreichende Epidemie beobachtet. Es bietet also der Eintritt des Winters im Einzelfall keine Garantie, daß eine Epidemie sistiert. Es sei an dieser Stelle

auch noch einmal an die außerordentliche Widerstandsfähigkeit des Virus gegen niedrige Temperaturen erinnert. Gegen die Regel, daß die Heine-Medinsche Krankheit eine Sommerkrankheit ist, bilden die erwähnten australischen Beobachtungen keinen Widerspruch, bei denen der Höhepunkt der Epidemie im März und April lag, da diese Jahreszeit auf der südlichen Halbkugel unserem Sommer entspricht.

Alter, Geschlecht, Prädisposition. Übereinstimmend lauten auch die aus den erwähnten Epidemien gewonnenen Statistiken über die Beteiligung der verschiedenen Lebensalter an der Erkrankung. Es hat sich herausgestellt, daß in der Hauptsache Kinder befallen werden, wenn auch gerade die Beobachtungen der Epidemien gezeigt haben, daß Erwachsene viel häufiger ergriffen werden, als man früher annahm. Die prozentuale Beteiligung der verschiedenen Lebensalter an der Heine-Medinschen Krankheit kann nicht besser dargestellt werden als durch die vorstehenden Kurven Ed. Müllers (Abb. 54—57).

Auf die erste Dekade kommen 96 % der Gesamtfälle (Abb. 54), und $\frac{9}{10}$ der befallenen Kinder waren noch nicht 5 Jahre alt (Abb. 55). Mehr als $\frac{3}{4}$ der Fälle fielen in die ersten 3 Lebensjahre, mit besonderer Bevorzugung des zweiten Lebensjahres (Abb. 56), besonders seiner letzten Hälfte (Abb. 57). Mit diesen Beobachtungen stimmen auch die andernorts gemachten Erfahrungen überein.

Das männliche Geschlecht ist bei der Erkrankung etwas mehr beteiligt als das weibliche, doch ist der Unterschied nicht groß. Irgend eine besondere Prädisposition existiert nach den Untersuchungen der meisten Beobachter ebenfalls nicht. Kräftige und gesunde Kinder erkranken ebenso oft und ebenso schwer wie schwächliche, speziell sind in nervöser Hinsicht belastete Kinder nicht besonders prädisponiert.

Die Frage, warum gerade Kinder so besonders leicht und häufig von der Krankheit befallen werden, berührten wir bereits bei Besprechung der Pathogenese.

Nachweis der Kontagiosität. Mit dem Nachweis, daß ein belebter Mikroorganismus die Ursache der Heine-Medinschen Krankheit ist, entsteht sogleich die Frage, wie die Infektion zustande kommt, wo ihre Quellen zu suchen sind.

Zu erwähnen sind hier zunächst Beobachtungen, die auf eine gleichzeitig mit dem Auftreten der epidemischen Kinderlähmung sich einstellende Häufung von Lähmungen bei gewissen Tieren, besonders Hunden, Hühnern und Kaninchen, hinweisen. Die Annahme eines solchen Zusammenhangs ist indes nur sehr vag und wird sehr unwahrscheinlich gemacht durch die Beobachtung von Kinderlähmungsepidemien, die sicher nichts mit den erwähnten Tierkrank-

heiten zu tun haben. Sie wird geradezu widerlegt durch die erwähnten experimentellen Feststellungen, nach denen sich die genannten Tierarten für den Erreger der Heine-Medinschen Krankheit des Menschen unempfindlich erwiesen. Wissenschaftlich interessant wird jedenfalls die Frage sein, wie sich der Erreger der Bornaschen Krankheit des Pferdes zum Poliomyelitisvirus des Menschen verhält wegen der außerordentlichen Ähnlichkeit, um nicht zu sagen Gleichartigkeit, des histologischen Bildes der beiden Krankheiten.

Da die Annahme einer Übertragung der Heine-Medinschen Krankheit vom Tier her versagt, werden wir also in erster Linie zu erwägen haben, ob die Kinderlähmung von Mensch zu Mensch übertragen wird, ob sie also zu den sogenannten kontagiösen Krankheiten gehört. In dieser Richtung enthalten in der Tat schon die alten Beobachtungen gewisse Andeutungen, so z. B. wenn Cordier im Anschluß an Besuche bei Kranken die Krankheit ausbrechen sieht. Im gleichen Sinne sprechen bis zu einem gewissen Grade die Geschwister- und Familienerkrankungen. Zu erinnern ist in diesem Zusammenhang auch noch einmal an die Beobachtung Leegards, der die Verbreitung der Krankheit den Verkehrswegen folgen sah.

Alles das sind aber höchstens Andeutungen, und von einem Beweis für die Kontagiosität ist bis zum Jahre 1905 nicht die Rede; man muß im Gegenteil sagen, daß man bis zu diesem Zeitpunkt entschieden mehr dazu neigte, die Annahme einer solchen Kontagiosität abzulehnen. Medin z. B. nimmt an, daß eine direkte Ansteckung äußerst selten ist und auch Zappert wendet sich anfangs entschieden gegen die Annahme der Kontagiosität.

Das Verdienst, in dieser Richtung einen gründlichen Wandel der Anschauungen herbeigeführt zu haben, gebührt den gelegentlich der schwedischen Epidemie 1905 ausgeführten mustergültigen Untersuchungen Wickmans.

Wickman arbeitete unter besonders günstigen Bedingungen, da er dank einer Regierungsverfügung, die jeden Fall durch eingeführte Meldepflicht zur Kenntnis brachte, Gelegenheit hatte, jeder Einzelkrankung nachzugehen. Ferner bot Schweden mit seinen einsamen Kirchspielen und deren vielfach sehr vereinzelt liegenden Gehöften und Häusern eine besonders günstige Gelegenheit, unter einfachen, wenig komplizierten Verhältnissen die Verbreitung der Epidemie zu verfolgen. Wickman hat sich nicht die große Mühe verdrießen lassen, jeden Einzelfall nachzugehen und durch übersichtliche kartographische Darstellung die Beurteilung der Einzelbeobachtungen zu erleichtern. Niemand, der ernsthaft die epidemiologischen Verhältnisse bei der Kinderlähmung kennen lernen will, kann der Mühe ent-

hoben werden, die lehrreichen Studien Wickmans gründlich durchzuarbeiten.

Wir selbst wollen hier nur in kurzen Zügen die Beweisführung Wickmans für seine Lehre darstellen, daß die Heine - Medin'sche Krankheit eine kontagiöse, d.h. von Mensch zu Mensch sich übertragende Erkrankung ist.

Vorangestellt werden muß die Tatsache, daß bei der schwedischen Epidemie ein Kontakt zwischen fast sämtlichen von der Erkrankung ergriffenen Menschen feststellbar war. Dieser Kontakt war allerdings nicht immer direkt, sondern wurde oft auch durch gesunde Personen vermittelt. Besonders beachtenswert ist, daß dieser wichtige Nachweis wohl kaum gelungen wäre, wenn nicht Wickman dank seinen klinischen Studien Kenntnis von den abortiven Formen gehabt und diese mitberücksichtigt hätte. Die Außerachtlassung gerade dieses Punktes führt oft zu dem von mir schon im ersten Kapitel erwähnten rasch gefällten, falschen Urteil, ein Kontakt zwischen Erkrankten habe nicht stattgefunden. Wickman hat eine sorgfältige Analyse der Entstehungsweise fast jedes einzelnen Falles — 1031 insgesamt — vorgenommen.

Besonders berühmt geworden sind seine Beobachtungen in dem kleinen Kirchspiel Traestena, weil sie ein klassisches Beispiel seiner Lehre von der Kontagiosität der Kinderlähmung bilden. In dem etwas mehr als 500 Einwohner zählenden und aus 102 meist isoliert gelegenen Häusern bestehenden Orte erkrankten 49 Personen (= 10 %), darunter 26 (= 5 %) an deutlichen Lähmungen. Als gemeinsame Infektionsquelle für die meisten Fälle stellte sich die Schule heraus, indem die Erkrankungen in den einzelnen Häusern durch Schulkinder vermittelt wurden, und zwar entweder durch solche, die selbst erkrankten, oder auch solche, die selbst gesund blieben, so daß Wickman zu der bedeutsamen Schlußfolgerung kommt, daß neben der Verbreitung durch Erkrankte vor allem eine Verschleppung durch gesunde Viruszwischenträger stattfindet, eine Verbreitungsweise, die ja auch bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten sich als so bedeutsam herausgestellt hat. Wo nicht direkte Beziehungen zur Schule vorhanden waren, ließen sich Besuche in solchen Familien nachweisen, in denen durch die Schule vermittelte Ansteckungen vorgekommen waren. Von diesem Kirchspiel aus verbreitete sich die Epidemie in radiärer Richtung weiter, so wie auch innerhalb anderer größerer Herde vielfach eine radiäre Ausbreitung nachweisbar war.

Wenn es auch nicht immer möglich war, die Epidemie so exakt zu verfolgen wie in dem eben erwähnten Fall, so war weiter beachtenswert das gruppenweise Auftreten der Fälle, indem sehr oft mehrere Personen in dem gleichen Hause oder in benachbarten Häusern — selbstverständlich immer unter Mitberücksichtigung der abortiven Fälle — ergriffen wurden. Weiter war sehr evident

der Zusammenhang mit großen Landstraßen und Eisenbahnen, besonders wo es sich um mehr zerstreute Fälle handelte.

Auf Grund aller dieser Beobachtungen kommt Wickman zu dem Schluß, daß hinsichtlich der Verbreitungsweise die Heine - Medinsche Krankheit sich genau so verhält wie andere als kontagiös anerkannte Infektionskrankheiten. Wenn diese Tatsache bis dahin der Beobachtung entgangen war, so macht Wickman dafür den Umstand verantwortlich, daß die früheren kleineren Epidemien noch nicht genug Gelegenheit für solche Beobachtungen geboten haben, sowie vor allem, daß man die Bedeutung der abortiven Formen und der gesunden Viruszwischenträger noch nicht beachtet habe.

Die Frage, ob auch eine indirekte Übertragung, z. B. durch tote Gegenstände, vorkommt, beantwortet Wickman dahin, daß das wohl eine große Seltenheit sei. Er selbst hat nur einmal einen Fall beobachtet, wo höchstwahrscheinlich durch eine Zeichnung, und einen anderen Fall, in dem vielleicht durch die Milch die Erkrankung vermittelt wurde — Beobachtungen, die, wie ich gleich vorwegnehmen will, sich bisher noch nicht wiederholt haben.

Bestätigung der Angaben Wickmans. Die der schwedischen Epidemie in den anderen Ländern folgenden Seuchen gaben ausgiebige Gelegenheit zu einer Nachprüfung der Beobachtungen Wickmans. Insbesondere ist es gerade bei unserer hessischen Epidemie den sorgfältigen Nachforschungen Müllers gelungen, in vielen Fällen die Verbreitung der Krankheit in einwandfreier Weise aufzudecken, da die Zahl der hessischen Fälle im ganzen nicht groß war, und in manchen Dörfern es sich überhaupt nur um Einzelfälle handelte. Bemerkenswert war auch in Hessen-Nassau eine auffallende Herdbildung der Erkrankungsfälle. Weiter ließ sich wie in Schweden eine zweifellose Beziehung in der Verbreitung der Epidemie zu Eisenbahnen und größeren Landstraßen feststellen. Müller bringt sodann sehr instruktive und gar nicht anders deutbare Beispiele, wie gesunde Viruszwischenträger aus verseuchten Bezirken die Krankheit einschleppen.

Ein besonders lehrreiches Beispiel ist die kleine Epidemie im Städtchen Frankenau. Vom 11. bis 13. September hatte die Hebamme des Ortes Besuch aus Westfalen. Am 20. September erkrankte eines ihrer Kinder an Lähmung, 2 andere an gastro-intestinalen Erscheinungen. Einige Zeit darauf erkrankte ein Nachbarkind, das mit den gesund gebliebenen Kindern der Hebamme gespielt hatte, es erkrankte ein Kind des Lehrers (die gesund gebliebenen Kinder der Hebamme besuchten die Schule), und endlich erkrankte ein Arbeiterkind, das das gleiche Schulzimmer wie die Kinder der Hebamme besuchte. Also: Einschleppung des Leidens durch gesunde Viruszwischenträger aus Westfalen und innerhalb des Ortes Verschleppung durch die gesund gebliebenen Geschwister der erkrankten Kinder.

Viel weniger kam entsprechend den Beobachtungen Wickmans Verbreitung der Erkrankung durch die Erkrankten selbst vor. Interessant ist weiter die Beobachtung Müllers, daß er die Erkrankung weniger unter der seßhaften Bauernbevölkerung verbreitet fand als unter den Gewerbetreibenden, besonders solchen, die auf lebhaften Verkehr mit der Mitwelt angewiesen sind (wie Gastwirte, Kutscher, Landbriefträger, Arbeiter mit Bahnfahrt); auffallend häufig waren analog den Beobachtungen Eichelbergs Schuhmacher bzw. deren Kinder beteiligt.

Im wesentlichen eine Bestätigung der Angaben Wickmans, besonders was die Bedeutung der gesunden Viruszwischenträger betrifft, bilden die Beobachtungen Krauses (westfälische Epidemie), Lee-gaards (norwegische Epidemie), Netters (französische Epidemie), ferner die von Löcker, Lindner und Mally (oberösterreichische Epidemie) sowie auch amerikanische Beobachtungen (Emerson, Armstrong, Jones, Shidler und — bis zu einem gewissen Grade — auch Lovett).

Etwas zurückhaltend in seinem Urteil über die Frage der Kontagiosität ist Zappert. Allerdings beobachtete auch er in der Provinz Niederösterreich ein auffallend herdweises Auftreten der Krankheit, innerhalb Wiens auch manchmal Häufung in bestimmten Vierteln und Häusergruppen, gelegentlich auch Geschwistererkrankungen. Es gelang ihm aber durchaus nicht, Beziehungen der einzelnen Fälle untereinander nachzuweisen. Doch bleibt zu beachten, daß seine Untersuchungen eine Großstadt bzw. eine dicht bevölkerte Provinz betreffen.

In anderen Epidemien konnten überhaupt keine Beweise für eine Kontagiosität der Krankheit gefunden werden, so z. B. bei der großen New Yorker Epidemie 1907, bei der Epidemie in Steiermark (Fürntratt, Potpeschnigg) und in Pommern (Peiper). Wickman betont aber mit Recht, daß von allen den letztgenannten Beobachtern auch keine andere Verbreitungsweise festgestellt werden konnte.

Die Gründe, die man in der Regel gegen die Kontagiosität anführt, sind der Hinweis auf gänzlich isolierte Fälle, weiter die Beobachtung, daß innerhalb derselben Familie so oft nur ein einziges Kind erkrankt, daß keine Krankenhausepidemien vorkommen und gelegentlich Erkrankungen „isoliertester“ Personen (Kerkersträfling!) beobachtet sind. Es muß indes beachtet werden, ob diese isolierten Fälle wirklich immer so isoliert waren, speziell ob nicht abortive Formen in der Umgebung vorgekommen sind und Berührungen mit Viruszwischenträgern möglich waren. In dieser Richtung werden vielleicht künftige serumdiagnostische Untersuchungen (s. folgendes Kapitel) aufklärend wirken.

Wickman weist mit Recht auf das Beispiel der Meningitis hin, die in so vielen Punkten der Heine-Medinschen Krankheit epidemiologisch ähnelt, insofern als auch von ihr hauptsächlich Kinder befallen, Erwachsene aber nicht ganz verschont werden, indem auch hier meist nur 1 bis höchstens 2 Kinder derselben Familie erkranken, indem auch hier die Erkrankung zweifellos durch gesunde Viruszwischenträger verbreitet wird, indem auch hier „sporadische“ Fälle vorkommen, und endlich wir auch hier um stichhaltige Gründe zur Erklärung des epidemischen Auftretens der Erkrankung verlegen sind. Auch der Scharlach läßt sich in manchen Punkten als Beispiel heranziehen.

Ein strikter Gegenbeweis gegen die Kontagiositätslehre besteht jedenfalls nicht.

Völlige Übereinstimmung herrscht in der negativen Bewertung anderer Übertragungsmöglichkeiten, wie der eventuellen Übertragung durch Trinkwasser (Epidemie auch bei tadelloser Wasserversorgung), durch Obst (Epidemie auch in obstfreier Zeit), durch Kuhmilch (auch Brustkinder erkranken — s. oben erwähnte Ausnahme Wickmans) und durch sonstige Nahrungsmittel. Auch die Frage einer Übertragung durch Insekten wird abgelehnt wegen der gelegentlich beobachteten Winterepidemien.

Die Möglichkeit, daß eventuell an der Wohnung, d. h. an toten Gegenständen, das Virus haften und so übertragen werden kann, ist angesichts einiger in diesem Sinn sprechender epidemiologischer Erfahrungen sowie angesichts der experimentell nachgewiesenen großen Haltbarkeit des Virus zuzugeben und dementsprechend zu beachten.

Wir stimmen also Wickman zu, indem wir in der direkten Übertragung von Mensch zu Mensch die Hauptverbreitungsweise der Heine-Medinschen Krankheit annehmen.

Sehr schwer ist aber nun die Frage zu beantworten, wie die Infektion zustande kommt. Bei der Besprechung der Pathogenese kamen wir zu dem Wahrscheinlichkeitsschluß, daß die lymphatischen Aufnahmeapparate des Mundes und des Nasen-Rachenraumes sowie des Darmtraktes als Eingangspforte vor allem in Betracht kommen. Außerdem spricht manches dafür, daß sich das Virus in der Mund- und Rachen-schleimhaut infizierter Individuen lange hält. Man könnte also z. B. an die Möglichkeit einer Tröpfcheninfektion beim Sprechen, Husten, Niesen usw. oder durch noch direkteren Kontakt denken. Es fehlt aber zur sicheren Begründung einer derartigen Annahme noch der wichtige und unerläßliche Nachweis, daß das Virus im Mund- und Rachen-Sekret erscheint. Ich selbst habe Speichel und Mundsekret von an Poliomyelitis erkrankten Kindern nach Filtration durch ein Berkefeld-Filter ohne Erfolg einem Affen intrazerebral verimpft.

Wenn wir dann weiter bedenken, wie unsicher im Grunde noch unsere pathogenetischen Anschauungen sind, so steigern sich die Schwierigkeiten für die Erklärung des Zustandekommens der Infektion unter epidemiologischen Bedingungen ins Unüberwindbare.

Was wohl als leidlich feststehend angenommen werden darf, ist die durch Wickman gewonnene Erkenntnis, daß die Heine-Medinsche Krankheit kontagiöser Natur ist. Wie die Ansteckung aber zustande kommt — ob durch direkte Berührung, ob durch Tröpfcheninfektion, ob durch Virus, das an toten Gegenständen (Kleidungsstücken, Schuhen!) haftet, ob nicht eventuell doch durch einen wenig beachteten tierischen Zwischenträger — das vermag mit Sicherheit niemand zu sagen. Wir stehen hier noch ganz im Anfang unserer Erkenntnis.

Die Epidemiologie der Heine-Medinschen Krankheit bietet uns also sowohl in ihrem allgemeinen Verhalten — wie entstehen die großen Epidemien? — als auch hinsichtlich der hauptsächlich in Betracht kommenden Ansteckungsweise innerhalb jeder einzelnen Epidemie Rätsel über Rätsel.

Sechstes Kapitel.

Bekämpfung der Erkrankung.

1. Immunität und Immunisierung.

Epidemiologisch-klinische Erfahrungen. Dem Versuch, künstlich gegen eine infektiöse Krankheit zu immunisieren, schicken wir in der Regel die Überlegung voraus, ob wir bei dem natürlichen Ablauf der betreffenden Seuche Immunitätserscheinungen beobachten. Diese Überlegung führt indes bei der Heine-Medinschen Krankheit zu keinem einwandfreien Resultat und liegt in besonderen Schwierigkeiten begründet. Zunächst haben wir es erst seit verhältnismäßig kurzer Zeit mit einem epidemischen Auftreten der Krankheit zu tun und dazu weiter mit einer Erkrankung, bei der die Morbiditätsziffer glücklicherweise recht gering ist und überdies ganz bestimmte Lebensalter bevorzugt werden. Wenn also gelegentlich einer Seuche viele befallene Kinder mit dem Leben davorkommen, so sind dieselben bei späterem Auftreten der Seuche in Altersklassen aufgerückt, die erfahrungsgemäß sich sehr wenig an der Morbidität beteiligen. Es ist daher schwer, ziffernmäßig zu beweisen, daß eine einmal überstandene Heine-Medinsche Krankheit Schutz gegen eine weitere Erkrankung verschafft.

Immerhin verdient die Tatsache registriert zu werden, daß diejenigen Beobachter, welche in der Lage waren, sehr reichliche und sorgfältige epidemiologische Beobachtungen anzustellen, wie Wickman, Ed. Müller und Stiefler, und dabei speziell auf die Frage der Immunität achteten, niemals zweimalige Erkrankung an Kinderlähmung beobachtet haben. Harbitz und Scheel mit ihren nicht geringen Erfahrungen, die sie bei den größeren norwegischen Epidemien sammelten, machen die bemerkenswerte Angabe: „Durchgehens scheint es so zu sein, daß ein Distrikt, der ein Jahr heimgesucht wurde, im nächsten Jahre frei zu bleiben schien.“ Ähnliche Beobachtungen machte in seinen über großes Material sich erstreckenden Studien Zappert. Im Jahre 1898 herrschte in Wien eine Epidemie der Heine-Medinschen Krankheit, und im Jahre 1899 war die Zahl der an Kinder-

lähmung Erkrankten auffallend gering, ähnlich wie bei anderen bekannten Infektionskrankheiten die Zahl der Erkrankungen in dem auf ein Epidemiejahr folgenden Jahre in der Regel auffallend klein ist.

Indes gibt es einige Einzelbeobachtungen, welche es als möglich erscheinen lassen, daß ein Individuum auch zweimal an Heine - Medin - scher Krankheit erkranken kann. So beobachtete Eshner bei einem Patienten, der im Anfang des 3. Lebensjahres an der Poliomyelitis erkrankt gewesen war, einen zweiten Fall im 14. Lebensjahre. Die letzte Erkrankung ist indes ätiologisch nicht ganz sicher. Es ist nicht unmöglich, wenn nicht wahrscheinlich, daß es sich um eine traumatische Neuritis gehandelt hat. Weiter berichtet über einen Fall von wiederholter Erkrankung, leider nur in äußerst lapidarer Form, Eckert: „H. Sch. erkrankte September 1903 an Poliomyelitis und bekam eine Lähmung des linken Beins. Deswegen Tenotomie und Schienenverband. Anfang April 1909 erneute Erkrankung und Lähmung auch des rechten Beins.“ Leider ist mir im Original nicht zugänglich geworden eine von Netter und Levaditi zitierte Dissertation von Sterne, der eine ganze Anzahl von Poliomyelitisfällen bei Erwachsenen beschrieb, die als Kinder schon von spinaler Kinderlähmung befallen waren. Die erneute Erkrankung setzte in den betreffenden Fällen 9, 17, 19, 23 und 54 Jahre nach der ersten Erkrankung ein.

Es ist sehr leicht möglich, daß, wenn eine Immunität erzeugt wird, diese nicht für das ganze Leben andauert, und auf diese Weise sich die Sterneschen Beobachtungen erklären. Weiterhin muß beachtet werden, daß ein Intensiverwerden der Lähmungen nicht immer ein Aufflackern der akuten Krankheit bedeutet, da erfahrungsgemäß ein durch frühere Erkrankung geschädigtes Rückenmark auch später noch, und zwar besonders leicht, eine nicht spezifische Schädigung und Vernichtung der noch funktionierenden Elemente erfahren kann. Aber selbst wenn wirklich erneute akute Erkrankungen in Einzelfällen vorkommen, so würde damit nicht die Möglichkeit von der Hand gewiesen werden dürfen, daß das natürliche Überstehen der Erkrankung spezifischen Krankheitsschutz zurückläßt. Wir wissen, daß es auch bei anderen, durch einen sehr typischen Krankheitsschutz charakterisierten Krankheiten, wie Pocken, gelegentlich Ausnahmen von dem sonst gültigen Immunitätsgesetz gibt. Biologische Gesetze sind eben nicht Gesetze von mathematischer Sicherheit.

Keinen Widerspruch gegen die Annahme, daß die Heine - Medin - sche Krankheit Immunität zurückläßt, bedeuten auch die Beobachtungen von Rezidiven, die übrigens sehr selten sind. Solche Rezidivfälle sind beschrieben von Medin und Neurath. Wickman sah Rezidive nur äußerst selten, Ed. Müller überhaupt nicht. Im Experi-

ment konnte ich, wie auf S. 80 auseinandergesetzt ist, einmal einen Fall von Rezidiv beobachten; auch hier sind sie offenbar sehr selten, und die von Levaditi und mir beschriebenen beiden Fälle scheinen bis heute die einzigen zu sein.

Alle diese Beobachtungen sprechen also nicht gegen die Möglichkeit einer durch spontanes Überstehen erworbenen Immunität; andererseits aber ist es, wenn man sich nicht mit dem allgemeinen epidemiologischen Eindruck begnügen will, schwer, exakt zu beweisen, daß eine solche besteht. Da indes die Existenz einer derartigen Immunität sich sehr eindeutig beim Affen beweisen läßt, der auch im übrigen gegenüber dem Pm.-Virus sich fast genau so wie der Mensch verhält, ist es sehr wahrscheinlich, daß auch beim Menschen nach Überstehen der Heine-Medinschen Krankheit Immunität gegen die gleiche Erkrankung für mehr oder weniger lange Zeit zurückbleibt.

Die Annahme solcher Immunität würde vielleicht auch einige epidemiologische Beobachtungen verständlich machen. Wickman weist auf die geringe Morbidität bei Poliomyelitis hin. In dem Bezirk, in dem die Erkrankung noch am stärksten herrschte, erkrankten nur 5 % der Bewohner an Lähmung, und durch Hinzurechnung der abortiven Fälle erhöhte sich die Zahl auf 10 %. Nun finden sich, wie schon erwähnt, weiter bei Wickman außerordentlich zahlreiche und einwandfreie Beweise dafür, daß gesunde Viruszwischenträger die Erkrankung übertragen können. Wir wissen aber aus Erfahrung beim Typhus, bei der Cholera und anderen Krankheiten, daß solche klinisch stets gesund gebliebene Träger des Virus doch in gewissem Sinne eine Infektion erlitten haben, da wir spezifische Reaktionsprodukte als Folge der Infektion in ihrem Blutserum nachweisen können. Es erscheint mir deshalb der Gedanke der Erwägung wert, ob nicht in Epidemiezeiten eventuell auch zahlreiche klinisch gesund bleibende Menschen Antikörper in ihrem Serum als Residuen einer „insensiblen“ Infektion besitzen. Es wäre ein solcher Befund epidemiologisch recht bedeutsam. Als Arbeitshypothese wird diese Überlegung für künftige Forschungen sehr nützlich werden können. Wir kommen darauf später zurück.

Reinfektionsversuche am Affen. Indes auch ohne Vorhandensein epidemiologischer Anhaltspunkte hätte der Gedanke an Immunitätsuntersuchungen bei der experimentellen Heine-Medinschen Krankheit sehr nahe gelegen, da wir bei der von uns nun schon wiederholt mit der Poliomyelitis in Analogie gesetzten Lyssa ein so wirksames Schutzimpfungsverfahren kennen, und gleichwohl die epidemiologischen Beobachtungen bei der Hundswut gar keine Anhaltspunkte für das eventuelle Vorhandensein von Immunität bieten. Im nachfolgenden führe ich eine Reihe von mir ausgeführter Versuche

an, welche Reinfektionsversuche solcher Affen betreffen, die schon einmal eine Infektion mit dem Pm.-Virus erlitten und überstanden hatten.

Versuch 1. Am 28. XII. 1909 werden mit 0,5 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 11 intrazerebral infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 16 (*Macacus rhesus*).

29. XII. bis 2. I. gesund.

3. I. abends etwas müde, verdrießliches Aussehen.

4. I. schwere schlaife Parese der beiden Arme und der Nackenmuskulatur; in den hinteren Extremitäten Spur Schwäche.

5. I. Affe liegt anscheinend völlig gelähmt am Boden. † 12 Uhr mittags. Histologischer Befund typisch.

b) Affe Nr. 6 (*Macacus rhesus*) war am 2. XII. und 4. XII. mit je 0,8 ccm eines Berkefeld-Filter-Filtrates des Virus Fall 3 (siehe S. 54) intrazerebral geimpft worden und danach völlig gesund geblieben. Zeitraum bis zur Zweitinfektion 24—26 Tage.

Verlauf der Infektion vom 28. XII.:

29. XII. bis 7. I. keine Störungen.

8. I. schont die rechte hintere Extremität.

9. I. Parese der rechten hinteren Extremität deutlicher.

10. I. Parese kaum noch erkennbar.

11. I. noch Andeutungen der Parese.

Vom 12. I. ab gesund. Noch ab und zu macht sich beim Gehen in den folgenden Wochen eine leichte Schwäche der rechten hinteren Extremität bemerkbar (der Affe lebt noch bis zum 15. VI. 1910).

Versuch 2. Am 3. I. 1910 werden mit 0,5 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 12 intrazerebral folgende Affen infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 17 (*Macacus rhesus*).

4. I. bis 15. I. keinerlei Störungen.

16. I. traurig und verdrießlich.

17. I. schlaife Parese der beiden hinteren Extremitäten.

18. I. Affe liegt anscheinend an allen 4 Extremitäten paraplegisch am Boden des Käfigs. † abends.

Histologischer Befund typisch.

b) Affe Nr. 8 (*Cercopithecus ruber*) war am 4. XII. 1909 mit 0,4 ccm des Virus Fall 3 (siehe S. 53) intrazerebral geimpft worden und danach an einer als abortive Poliomyelitis gedeuteten Erkrankungsform erkrankt (siehe S. 53). — Zeitraum bis zur Reinfektion 30 Tage.

Verlauf der Infektion vom 3. I.: Bleibt dauernd gesund.

Versuch 3. Am 6. I. 1910 werden intrazerebral infiziert mit einer Emulsion des Virus Nr. 11 folgende Affen:

a) Kontrollaffe Nr. 18 (Mangabe) erhält 0,2 ccm Virus.

7. I. bis 17. I. keinerlei Störungen.

18. I. nachmittags deutliche schlaife Parese der beiden hinteren Extremitäten.

19. I. Parese deutlicher. Leichte Parese der Arme?

20. I. völlige schlaife Paralyse der hinteren Extremitäten, deutliche geringe Parese der vorderen Extremitäten.

21.—23. I. allmähliche Zunahme der Extremitätenlähmungen.

24. I. völlige Paraplegie aller Extremitäten. † nachmittags.

Histologisch typischer und intensiver Befund.

b) Affe Nr. 9 (Mangabe) war am 4. XII. 1909 mit 1 ccm einer Emulsion des Virus Fall 3 (siehe S. 54) subkutan geimpft und danach völlig gesund geblieben. — Zeitraum zwischen Erstinfektion und Reinfektion 33 Tage. Folgen der Reinfektion (0,2 ccm Virus intrazerebral): Bleibt dauernd gesund.

c) Affe Nr. 10 (Mangabe) war am 4. XII. 1909 mit 0,2 ccm des Virus Fall 3 (siehe S. 54) intraneural geimpft worden und danach völlig gesund geblieben. — Zeitraum zwischen Erstinfektion und Reinfektion 33 Tage. Folgen der Reinfektion vom 6. I. (0,5 ccm Virus intrazerebral, also 2½ mal größere Dosis als der Kontrollaffe):

16. I. bis 19. I. Spur Parese der linken vorderen Extremität.

Vom 20. I. ab völlig gesund, Allgemeinbefinden niemals gestört.

Versuch 4. Am 7. II. 1910 werden mit 0,35 ccm des Virus Nr. 12 intrazerebral folgende Affen infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 29 (*Macacus rhesus*).

8. II bis 14. II. gesund.

15. II. Lähmung.

† an Lähmung am 22. II. (genaueres Protokoll siehe S. 66).

b) Affe Nr. 9 (Mangabe). Frühere Infektion siehe Versuch 3. — Zeitraum zwischen letzter Infektion und Infektion vom 7. II. 32 Tage. Folgen der Infektion vom 7. II. 1910: Bleibt dauernd gesund.

c) Affe Nr. 10 (Mangabe). Wegen früherer Infektion siehe Versuch 3. Zeitraum zwischen letzter Infektion und Infektion vom 7. II. 32 Tage. Folgen der Infektion vom 7. II. 1910: Bleibt dauernd gesund.

d) Affe Nr. 6 (*Macacus rhesus*). Frühere Infektionen siehe Versuch 1. Zeitraum zwischen erster Infektion und Infektion vom 7. II. 41 Tage. Folgen der Infektion vom 7. II. 1910: Bleibt dauernd gesund.

Versuch 5. Am 15. III. 1910 werden mit 0,6 ccm des Virus Nr. 11 intrazerebral infiziert folgende Affen:

a) Kontrollaffe Nr. 41 (*Macacus cynomolgus*).

16. III. bis 25. III. gesund.

26. III. Parese der Beine.

27. III. Parese stärker.

Vom 1. IV. ab allmähliche Besserung (genaueres Protokoll siehe S. 79).

b) Affe Nr. 32 (*Macacus rhesus*) hat am 7. II. eine von allmählich zurückgehender Lähmung gefolgte Infektion erlitten (vgl. S. 88). — Zeitraum zwischen Erstinfektion und Reinfektion 36 Tage.

Folgen der Infektion vom 15. III.: Bleibt dauernd gesund.

Versuch 6. Am 13. VII. 1910 werden intrazerebral mit 0,6 ccm des Virus Nr. 11 folgende Affen infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 102 (*Macacus rhesus*).

14. VII. bis 24. VII. gesund.

25. VII. schlaffe Parese der hinteren Extremitäten und Schwäche der Rumpfmuskulatur. Abends Paralyse der hinteren Extremitäten und der linken vorderen Extremität; rechtsseitige Facialisparalyse.

26. VII. † gefunden. Histologischer Befund typisch.

b) Affe Nr. 59 (*Macacus rhesus*) hatte am 13. VI. 1910 eine von zurückgehender Lähmung gefolgte Infektion erlitten (genaueres Protokoll siehe S. 75). — Zeitraum zwischen Erstinfektion und Reinfektion 30 Tage.

Folgen der Infektion vom 13. VII.: Bleibt dauernd gesund.

Es haben sich somit in 6 verschiedenen Versuchsreihen 9 reinfizierte Affen immun erwiesen gegen Infektionen, die bei den Kontrollaffen sehr schwere Lähmungen hervorriefen und mit einer Ausnahme tödlich waren. Der Zeitraum zwischen Erstinfektion und Reinfektion lag in meinen Versuchen zwischen 24 und 41 Tagen.

Zur weiteren Begründung der Tatsache, daß beim Affen, der eine Pm.-Infektion überstanden hat, Immunität besteht, verweise ich auf die Experimente der anderen Poliomyelitisforscher. Landsteiner und Levaditi berichten am 3. I. 1910 über folgenden Versuch:

3 Affen (*Macacus rhesus* und *Macacus cynomolgus*), von denen 2 seit 12 Tagen, der dritte seit 25 Tagen gelähmt ist, werden zusammen mit einem Kontrollaffen (*Macacus cynomolgus*) reinfiziert. Der Kontrollaffe ist gelähmt nach 5 Tagen, † am 6. Tage. Die 3 reinfizierten Affen bleiben dauernd gesund.

Der Versuch Landsteiners und Levaditis lehrt, daß schon 21 Tage nach der Erstinfektion Immunität bestehen kann, bzw. 12 Tage nach Eintritt der Lähmung.

Flexner und Lewis berichten am 1. I. 1910 (als die ersten) über folgenden Reinfektionsversuch:

Affe 45, durch eine intrazerebrale Infektion vom 6. XI. 1909 gelähmt, wird am 30. XI. 1909 mit 2 Kontrollaffen reinfiziert. Letztere erkranken an typischen Lähmungen, der reinfizierte Affe bleibt gesund.

In ihren späteren summarischen Berichten teilen Flexner und Lewis mit, daß sie Affen von 8 Tagen bis 2 Monate nach Beginn der Lähmungen immun gefunden haben.

Übereinstimmend damit berichten auch Leiner und v. Wiesner die Tatsache der Immunität nach überstandener Poliomyelitisinfektion. Sie teilen nicht weniger als 12 Einzelversuche mit positivem Resultat mit, und zwar führten sie die Reinfektionen aus 2, 7, 9, 25, 31, 41, 52, 55, 60, 66, 87 und 99 Tage nach Eintritt der Lähmung. Leiner und v. Wiesner haben also das Verdienst, einmal nachgewiesen zu haben, daß die Immunität sehr früh, schon 2 Tage nach Beginn der Lähmungen einsetzen kann, sowie daß sie mindestens 99 Tage andauert.

Bei Zusammennahme aller dieser übereinstimmenden Erfahrungen kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß das Überstehen einer Poliomyelitisinfektion, die von Lähmung gefolgt ist, Immunität beim Affen zurückläßt. Es bedarf zur Anerkennung dieser Tatsache wohl kaum noch der Forderung von Krause und

Meinicke, daß erst große Versuchsserien an geeigneteren Tierarten nötig sind, um die Tatsache der Immunität überzeugend zu beweisen. Ebenso unterliegt es auch keinem Zweifel, daß sich Krause und Meinicke irren, wenn sie meinen, die mitgeteilte Tatsache einer Immunität erkläre sich durch inzwischen erfolgtes „Altwerden“ der Versuchstiere.

Die Immunität beim Affen nach überstandener Poliomyelitisinfektion ist, wenigstens wenn sie von einer Lähmung gefolgt ist, anscheinend ein fast absolut regelmäßiges Phänomen. Bisher ist nur eine Ausnahme durch Leiner und v. Wiesner beschrieben worden: Affe 172, der am 11. II. 10. infiziert und am 23. II. 10. gelähmt war, wurde am 12. III. 10. reinfiziert und erkrankte mit erneuten Lähmungen am 30. III. (der Kontrollaffe war übrigens schon am 17. III. erkrankt). Diese eine Beobachtung macht die Schlußfolgerung vom Auftreten der Immunität als eines konstanten Phänomens durchaus nicht weniger berechtigt, zumal es sich, wie das kurze Inkubationsstadium beim Kontrollaffen zeigt, offenbar um eine sehr schwere Infektion gehandelt hat. Jede Immunität ist ja relativ.

Schwieriger ist schon die Frage zu entscheiden, ob auch nach nicht von Lähmung gefolgter Infektion Immunität eintritt. Ich selbst hatte auf Grund des oben (S. 199) skizzierten Versuches 3 den Eindruck, daß entschieden eine Erhöhung der Widerstandskraft auch durch eine vorherige erfolglose Infektion erzielt wird. Es ist mir aber kein Zweifel, daß die Immunität nach einer derartigen erfolglosen Erstinfektion nicht so regelmäßig und nicht so beträchtlich ist wie nach einer von Lähmung gefolgten Erkrankung. Ich verfüge selbst über Erfahrungen, welche zeigen, daß nach erfolgloser Erstinfektion eine zweite Infektion haften kann:

Versuch 7. Am 14. XII. 1909 wurden mit dem Virus Nr. 12, und zwar einer 20 proz. Emulsion, gleichzeitig intrazerebral (0,5 cem) und intraperitoneal (3 cem) infiziert folgende Affen:

a) Kontrollaffe Nr. 13 (*Macacus rhesus*).

15. XII. bis 25. XII. gesund.

26. XII. Parese der hinteren Extremitäten.

27. XII. stärkere Lähmung der hinteren, beginnende Lähmung der vorderen Extremitäten.

28. XII. bis 2. I. 1910 leichte Besserung.

3. I. stärkere Extremitätenlähmung.

4. I. vollständige Paralyse.

5. I. † gefunden. Histologischer Befund typisch.

b) Affe Nr. 4 (*Macacus rhesus*) war am 27. XI. 1909 intrazerebral geimpft mit einer Emulsion des Virus Fall 2 (siehe S. 52) und danach an einer undeutlichen (abortiven?) Poliomyelitis am 5.—7. Tage nach der Infektion erkrankt. — Zeitraum zwischen Erstinfektion und Reinfektion 17 Tage. Folgen der Infektion vom 14. XII.:

15. XII. bis 22. XII. keinerlei Störungen.
23. XII. deutliche Parese aller 4 Extremitäten.
24. XII. völlige Paraplegie aller Extremitäten. † nachmittags.
Histologischer Befund typisch.

Versuch 8. Am 17. XII. 1909 wurden mit 0,5 cem Virus Nr. 6 intrazerebral infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 14 (*Macacus rhesus*).

18.—25. XII. 1909 gesund.

26. XII. gelähmt.

30. XII. † (genaueres Protokoll siehe S. 66).

b) Affe Nr. 5 (*Macacus rhesus*) war am 1. XII. 1909 intrazerebral geimpft mit Virus Nr. 6 und danach dauernd gesund geblieben. — Zeitraum zwischen Erstinfektion und Reinfektion 16 Tage.

Folgen der Infektion vom 17. XII. 1909:

18. XII. bis 23. XII. keinerlei Störungen.

24. XII. Parese des rechten Hinterbeins.

25. XII. allgemeine Paraplegie aller Extremitäten.

28. XII. †.

Ich glaubte anfangs das kürzere Zeitintervall zwischen Infektion und Reinfektion für den Infektionserfolg der Reinfektion bei den Affen 4 und 5 verantwortlich machen zu sollen. Nachdem aber, wie mir scheint, einwandfrei gezeigt worden ist, daß zu der Zeit, wo die Affen reinfiziert wurden, in der Regel schon Immunität besteht, (wenn sie sich überhaupt einstellt), glaube ich in dem Mißerfolg bei den Affen 4 und 5 ebenfalls mehr den Ausdruck einer sehr ungleichmäßig sich einstellenden und eventuell nur schwachen Immunität nach erfolgloser intrazerebraler Infektion sehen zu müssen, zumal Leiner und v. Wiesner, Landsteiner und Levaditi, Flexner und Lewis ebenfalls erfolglos intrazerebral geimpfte Affen wieder reinfizieren konnten. Trotzdem glaube ich, daß in manchen Versuchen und auf Grund von Bedingungen, die wir noch nicht völlig übersehen können, auch nach erfolgloser intrazerebraler Infektion Immunität sich einstellt. Vielleicht spielt hier die Menge des Virus eine Rolle. Soweit ich ersehen kann, haben die meisten Poliomyelitisforscher papierfiltrierte oder schwach zentrifugierte Rückenmarksemulsionen zur Infektion benutzt, während ich selbst unfiltrierte und nicht ausgescheiderte (nach Absetzen der größeren Partikel) verwandte. Flexner und Lewis haben in späteren Arbeiten ebenfalls angegeben, daß die Erzeugung einer Immunität auch durch erfolglose Erstinfektion möglich ist, vorausgesetzt, daß große Dosen des Virus zur Erstinfektion verwandt werden. Weiterhin glauben sie, daß zwar frisches Virus, intrazerebral appliziert, keine Immunität zurückläßt, wenn keine Lähmung folgt, wohl aber glyzerinkonserviertes Virus. Es scheinen jedenfalls mit der Sammlung weiterer Erfahrungen Flexner und Lewis den

Eindruck gewonnen zu haben, daß auch erfolglose intrazerebrale Erstinfektion Immunität, wenn auch nicht mit der gleichen Sicherheit wie erfolgreiche, erzeugt.

Für praktische Fragen ist es ja schließlich gleichgültig, ob eine erfolglose intrazerebrale Infektion Immunität zurückläßt, da das ja niemals ein praktisch in Betracht kommender Immunisierungsmodus werden wird. Wohl aber ist die Frage von prinzipieller Wichtigkeit, ob überhaupt ohne nachfolgende Krankheit Infektion Immunität zurücklassen kann. Gerade aus diesem, aus praktischen Gründen wichtigen Gesichtspunkt habe ich die Aufmerksamkeit auf die Frage einer Immunität durch erfolglose Erstinfektion auf Grund meiner positiven Beobachtungen gelenkt. Denn nur dann hätte ja ein Immunisierungsverfahren Aussicht auf praktische Verwirklichung, wenn es keine bedenklicheren Krankheitssymptome auslöst. Diesem, wie ich gestehen will, anfangs vielleicht nicht allzu fest gestützten Optimismus hat die Folgezeit recht gegeben, indem auch die Autoren, welche anfangs bestritten, daß erfolglose Erstinfektion zu immunisieren vermag, später Immunisierungsmethoden veröffentlichten, die, ohne Lähmung zu erzeugen, spezifischen Krankheitsschutz hinterlassen.

Die Frage der Dauer der durch die Erstinfektion erzeugten Immunität ist bereits oben gestreift worden. Landsteiner und Levaditi stellten fest, daß der Schutz noch am 25. Tage andauert, ich selbst, daß er noch am 41. Tage, Leiner und v. Wiesner, daß er noch ca. 100 Tagen, Flexner und Lewis, daß er selbst 4—5 Monate nach Eintritt der Lähmung noch nachweisbar ist.

Verschiedene Methoden der Immunisierung des Affen. Das Bestreben, im Affenexperiment eine künstliche Immunisierungsmethode auszuarbeiten, die eventuell auch für den Menschen verwertbar wäre, ist vielleicht praktisch vorläufig nicht sehr bedeutungsvoll; denn erfahrungsgemäß erkrankt ja nur ein geringer Prozentsatz der gefährdeten Kinder in Epidemiezeiten an Heine - Medinscher Krankheit, und so werden sich Eltern wohl schwer entschließen können, die Kinder einer Schutzimpfung unterziehen zu lassen, wo die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung so gering ist. Andererseits aber wird man mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß gelegentlich die Epidemien einen noch heftigeren Charakter annehmen können, als sie beispielsweise in Skandinavien schon gehabt haben, zumal wenn wir die Veränderungen des epidemischen Charakters der Seuche während der letzten Jahrzehnte uns vergegenwärtigen. Nehmen wir sodann noch den panischen Schrecken hinzu, der in Epidemiezeiten gerade bei der Heine - Medinschen Krankheit besonders intensiv die Bevölkerung befällt, und erinnern wir uns weiter der Tatsache, daß wir therapeutisch

gegen die akute Erkrankung recht wenig ausgerüstet sind, so wird man der experimentellen Wissenschaft die Berechtigung, wenn nicht Verpflichtung zu derartigen Immunisierungsversuchen nicht absprechen können.

Von verschiedenen Autoren sind nun Versuche über die zweckmäßigste, d. h. wirksamste und ungefährlichste Art der künstlichen Immunisierung des Affen unternommen worden. Alle diese Versuche stellen bisher, wie hier gleich eingangs vorweggenommen sein mag, Anfänge dar. Sie erscheinen aber als Basis für die spätere Fortsetzung solcher Schutzimpfungsarbeiten bedeutungsvoll genug, um hier genauer auf sie einzugehen.

α) Schutzimpfung mit Trockenvirus. Die Pasteursche Hundswut-Schutzimpfung besteht bekanntlich in der Einverleibung von verschieden lange Zeit hindurch getrocknetem Lyssavirus. Die zahlreichen Analogien nun, die zwischen Poliomyelitis und Lyssa bestehen, haben wohl Landsteiner und Levaditi veranlaßt, nach Analogie der Pasteurschen Hundswut-Schutzimpfung auch eine Schutzimpfung gegen Poliomyelitis zu versuchen. Sie gingen in der Weise vor, daß sie, genau nach Pasteurs Verfahren, über Kali causticum bei 22° C getrocknete Rückenmarkssubstanz poliomyelitischer Affen in physiologischer Kochsalzlösung verrieben und den zu immunisierenden Affen verschieden lange getrocknetes Virus subkutan injizierten.

Auf diese Weise behandelten sie z. B. die beiden Rhesusaffen Nr. 36 und 37, indem sie ihnen vom 3. XII bis 10. XII. 09 täglich 2 ccm einer Emulsion getrockneten Rückenmarks injizierten, und zwar am

3. XII.	9	Tage lang	getrocknetes
4. XII.	9	„ „	„
5. XII.	6	„ „	„
6. XII.	6	„ „	„
7. XII.	5	„ „	„
8. XII.	5	„ „	„
9. XII.	4	„ „	„
10. XII.	3	„ „	„

10 Tage nach der letzten Vakzination infizierten sie zusammen mit dem Kontrollaffen Nr. 51 (*Cercopithecus*) den Affen 37. Der Kontrollaffe 51 ist gelähmt nach 12 Tagen und stirbt nach 3 weiteren Tagen. Affe 37 bleibt gesund.

Der Affe 36 wird 19 Tage nach der letzten Vakzination zusammen mit dem Kontrollaffen Nr. 59 (*Macacus cynomolgus*) infiziert. Der Kontrollaffe ist gelähmt nach 4 Tagen und stirbt am 5. Tage. Der Affe 36 bleibt gesund.

Wie weiter oben schon gezeigt ist, schwächt aber eine Austrocknungsmethode, wie die von Landsteiner und Levaditi angewandte, erfahrungsgemäß das Pm.-Virus nicht ab, und da andererseits durch

Flexner und Lewis gezeigt worden ist, daß subkutane Infektion zu Lähmungen führen kann, mußte schon a priori dieser Immunisierungsmodus als Methode, weil zu gefährlich, abgelehnt werden. In der Tat haben Landsteiner und Levaditi dann selbst beobachtet, daß gelegentlich die subkutane Injektion von Trockenvirus zu Lähmungen führen kann.

Beispiel: Affe Nr. 87 (*Macacus cynomolgus*) erhält am

27. I. 2 cem 21 Tage lang getrocknetes Virus	} Am 5. II. Zittern, 6. II. Lähmungen, 7. II. † mit typischen Läsionen
31. I. 2 cem 24 „ „ „ „	
4. II. 2 cem 24 „ „ „ „	

Ferner Affe Nr. 86 (*Macacus cynomolgus*) erhält am

27. I. 2 cem 21 Tage lang getrocknetes Virus	} Am 11. II. Lähmung und †.
31. I. 2 cem 24 „ „ „ „	
4. II. 2 cem 24 „ „ „ „	
9. II. 2 cem 25 „ „ „ „	

Die Tatsache aber, daß bei den Affen, welche nicht durch die subkutane Einspritzung selbst gelähmt wurden, beträchtliche Immunität bestand, beweist, daß es auch mit erfolgloser Erstinfektion möglich ist, zu immunisieren, vorausgesetzt, daß genügende Virusmengen verimpft werden, und bekräftigt damit noch einmal meine auf S. 203 beschriebenen Erfahrungen.

β) Immunisierung mit kleinen Dosen des vollvirulenten Virus. Die Pasteursche Schutzimpfung gegen Hundswut geht von der Anschauung aus, daß durch die Trocknung das Virus eine Abschwächung erleidet. Wir haben indes heute berechtigten Grund zu der Annahme, daß die Trocknung weniger eine echte Abschwächung der einzelnen Individuen des Hundswutvirus als vielmehr eine Verminderung ihrer Zahl verursacht, und daß daher die von Pasteur angewandte Schutzimpfungsmethode im Grunde genommen eine Schutzimpfung mit vollvirulentem Virus darstellt, die man mit kleinen Dosen beginnt, um allmählich zu größeren Dosen überzugehen. Entsprechend dieser theoretischen Überzeugung hat man die Pasteursche Schutzimpfungsmethode mit Erfolg modifiziert. Es lag daher auch der Gedanken nahe, bei der Poliomyelitis in ähnlicher Weise mit steigenden Dosen vollvirulenten Virus Immunisierungsversuche anzustellen. Solche Versuche sind durch Flexner und Lewis verwirklicht worden. Im folgenden dafür ein Beispiel:

Ein Rhesusaffe erhält in der Zeit vom

12. I. bis 16. I. 1910	täglich	$\frac{1}{30}$	cem vollvirulentes Pm.-Virus	subkutan
20. I. bis 23. I. 1910	„	$\frac{1}{20}$	„ „ „ „	„
27. I. bis 31. I. 1910	„	$\frac{1}{10}$	„ „ „ „	„

Unter allmählicher Steigerung bekommt der Affe $\frac{1}{2}$ und 1 ccm und am 23. III. 1910 schließlich 5 ccm vollvirulentes Virus.

Am 2. IV. 1910 wird der so immunisierte Affe mit 2 ccm vollvirulenten Virus intrazerebral infiziert und bleibt dauernd gesund. Es handelt sich hier bei der Immunitätsprüfung um ganz besonders virulentes Virus mit großer Konstanz in der Wirkung, von dem selbst $\frac{1}{100}$ ccm unvorbehandelte Affen noch prompt nach der gewöhnlichen Inkubationszeit tötete. Es kann also nach der Methode von Flexner und Lewis ein sehr hoher Grad von Immunität — in dem genannten Beispiel mindestens gegen das 200 fache der tödlichen Dosis — erzielt werden.

Flexner und Lewis haben später gefunden, daß schon durch eine einmalige subkutane Injektion von vollvirulentem Virus — also entsprechend meinem oben geschilderten Versuch Nr. 3 b — Immunität erzielt werden kann. Die Immunisierungsmethode durch subkutane Injektion vollvirulenten Virus erwies sich aber nach Flexner und Lewis einmal recht ungleich wirksam und sodann auch als gefährlich, weil die zu immunisierenden Tiere häufig durch die Immunisierungsinfektionen selbst gelähmt wurden.

γ) Immunisierung durch mit chemischen Mitteln abgeschwächtes oder abgetötetes Virus. Die ersten Versuche in dieser Richtung stammen von Kraus, der durch Behandlung des Virus mit 0,5 proz. Karbolsäure glaubte einen ungefährlichen und wirksamen Vakzin aus Pm.-Virus herstellen zu können. Er berichtet über folgenden Versuch:

Am 18. XII. 1909 erhielt ein Affe subkutan 5 ccm von frischem vollvirulentem Virus und am 2. I. 1910 6 ccm Pm.-Virus mit Zusatz von 0,5 proz. Karbolsäure. — Ein zweiter Affe erhielt am 3. I. 1910 6 ccm mit 0,5 proz. Karbolsäure versetztes Pm.-Virus. — Am 13. I. wurden die beiden so behandelten Affen zusammen mit einem Kontrollaffen intrazerebral mit einer papierfiltrierten Emulsion des Pm.-Virus infiziert. Der Kontrollaffe wurde gelähmt nach 12 Tagen und starb nach 14 Tagen. Die beiden behandelten Affen blieben gesund.

Kraus legt auf Grund von Erfahrungen bei der Lyssa besonderen Wert darauf, daß man zur Prüfung auf Immunität papierfiltriertes Virus verwendet. Aus dem mitgeteilten Versuch geht nicht hervor, ob die Immunität des ersten seiner beiden Affen auf die Injektion des Karbolvirus oder des vollvirulenten Virus zu beziehen ist.

Da Kraus später, ebenso wie Leiner und v. Wiesner, Landsteiner und Levaditi, erkannte (siehe S. 91), daß 0,5 proz. Karbolsäure selbst nach 5 tägigem Kontakt mit dem Pm.-Virus dasselbe nicht sicher abtötet, somit diese Schutzimpfungsmethode nicht unbedenklich ist, benutzte er neuerdings zu Immunisierungszwecken nur noch mit 1— $1\frac{1}{2}$ proz. Karbolsäure 6 Tage lang behandeltes und dadurch sicher unschädlich gemachtes (siehe S. 91) Virus, und zwar letzteres in

möglichst feiner, vor der Phenolbehandlung durch Zentrifugieren von groben Gewebspartikeln tunlichst befreiter Emulsion. Eine einmalige subkutane Injektion von 10 ccm eines derartigen karbolsäurebehandelten Virus schützte Affen gegen eine 14 Tage bis 2 Monate später ausgeführte und für Kontrollaffen tödliche subdurale Infektion mit vollvirulentem (papierfiltriertem) Virus.

Mit durch Formalin abgetötetem Virus habe ich einen erfolglosen Immunisierungsversuch gemacht.

Affe 35 (*Macacus rhesus*), der am 26. II. mit formalinbehandeltem Virus ohne Infektionserfolg intrazerebral infiziert worden war, wird am 22. III. zusammen mit dem Kontrollaffen 43 mit dem Virus Nr. 12 infiziert, und zwar mit 0,6 ccm intrazerebral und mit 3 ccm intraperitoneal. Verlauf der Infektion:

- Affe 35. 23. III. bis 26. IV. keinerlei Störungen.
- 7. IV. schwach auf den Hinterbeinen.
- 8. IV. deutliche schlaaffe Parese der beiden hinteren Extremitäten und des linken Armes.
- 9. IV. Parese stärker.
- 10. bis 15. IV. unverändert.
- 16. IV. beide Arme stärker paretisch, die hinteren Extremitäten vollkommen paraplegisch.
- 19. IV. unter zunehmenden Lähmungen verendet.
- Histologischer Befund typisch.
- Affe 43 (*Macacus rhesus*) (Kontrollaffe).
- 23. III. bis 4. IV. keine Störungen.
- 4. IV. traurig und unlustig zum Klettern.
- 5. IV. allgemeine schwere Lähmung aller Extremitäten.
- 6. IV. †. Histologischer Befund typisch.

δ) Immunisierung mit erhitztem Virus. Wenn überhaupt jemals eine Schutzimpfung gegen die Heine-Medinsche Krankheit praktisch verwertet werden soll, muß vor allem auch ihre Unschädlichkeit garantiert sein. Da wir nun im Affen ein Versuchstier besitzen, das nach intrazerebraler Infektion mit dem Pm.-Virus typisch und unverkennbar an Poliomyelitis erkrankt, setzten wir uns als Ziel, ob es nicht gelänge, mit solchem Virus erfolgreich zu immunisieren, das bei intrazerebraler Einverleibung für den Affen sicher unschädlich ist. In dieser Richtung studierten wir vor allem das durch höhere Temperaturen veränderte Virus. Wir haben bereits früher auf S. 88 und 89 Angaben über die Beeinflussung des Pm.-Virus durch höhere Temperaturen gemacht. Es erwies sich bei intrazerebraler Injektion ein auf 55° und auf 50° je ½ Stunde lang erwärmtes Virus für Affen unschädlich, auf 45° erwärmtes etwas abgeschwächt. Ich will hinzufügen, daß das 45°, 50°- und 55°-Virus bei subkutaner Einspritzung völlig unschädlich war. Wir prüften nun auf die verschiedenste

Weise mit derartig auf thermischem Wege verändertem Virus vorbehandelte Affen auf ihre Immunität.

Versuch 1. Am 15. III. 1910 werden intrazerebral infiziert mit 0,6 ccm des Virus Nr. 11 folgende Affen:

a) Kontrollaffe Nr. 41 (*Macacus rhesus*).

Gelähmt am 26. III. Erholt sich von der Lähmung.

Genaueres Protokoll siehe S. 79.

b) Affe Nr. 32 (*Macacus rhesus*) hat am 7. II. 1910 eine von allmählich zurückgehender Lähmung gefolgte intrazerebrale Infektion mit 45⁰-Virus erlitten (siehe S. 88). Nach der Infektion vom 15. III. keinerlei Störungen (2 Monate beobachtet).

c) Affe Nr. 34 (*Macacus rhesus*) war am 7. II. und 9. II. mit 2 ccm 45⁰-Virus subkutan behandelt worden.

Folgen der Infektion vom 15. III.: Keine Lähmungen, stirbt aber bereits am 22. III. an einer Sekundär-Infektion. Irgendwelche poliomyelitische Veränderungen konnten beim Affen nicht gefunden werden.

Versuch 2. Am 31. V. 1910 werden mit 0,6 ccm des Virus Nr. 11 die nachfolgenden Affen intrazerebral geimpft:

a) Kontrollaffe Nr. 58 (*Macacus rhesus*).

31. V. bis 10. VI. keinerlei Störungen.

11. VI. gelähmt.

13. VI. †. Histologischer Befund typisch.

Genaueres Protokoll siehe S. 104.

b) Affe Nr. 51 (*Macacus rhesus*) hat am 25. IV. 1910 eine erfolglose intrazerebrale Infektion mit 50⁰-Virus erlitten (vgl. S. 88).

Folgen der Infektion vom 31. V.: Bleibt dauernd gesund.

c) Affe Nr. 52 (*Macacus rhesus*) wurde am 25. IV. 1910 subkutan behandelt mit 50⁰-Virus ohne Infektionserfolg.

Folgen der Infektion vom 31. V.: Bleibt dauernd gesund.

Zwei weitere subkutan ohne Infektionserfolg mit 50⁰-Virus behandelte Affen Nr. 53 (25. IV., 27. IV. und 29. IV. 3 ccm 50⁰-Virus subkutan) und Affe Nr. 54 (25. IV. bis 30. IV. täglich 3 ccm subkutan) waren vor der Immunitätsprüfung an Lungentuberkulose verendet.

Versuch 3. Am 2. III. 1910 werden mit 0,6 ccm des Virus Nr. 12 intrazerebral folgende Affen infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 37 (*Macacus rhesus*).

9. III. völlig gelähmt.

Allmählich erholt.

(Genaueres Protokoll siehe S. 77).

b) Affe Nr. 27 (Mangabe) war am 25. I. und 29. I. mit 5 ccm 55⁰-Virus subkutan ohne Erfolg infiziert.

Folgen der Infektion vom 2. III. 1910:

11. III. traurig.

13. III. zerebrale Symptome.

14. III. † an zerebraler Lähmung.

(Genaueres Protokoll siehe S. 72).

[Zwei weitere Affen, die mit 55⁰-Virus vorbehandelt waren, waren leider vor der Immunitätsprüfung an anderweitigen Infektionen verendet: Affe 28

war am 25. I. und 29. I. mit je 5 cem 55°-Virus ohne Infektionserfolg subkutan und Affe 26 am 25. I. mit 0,5 cem 55°-Virus ohne Infektionserfolg intrazerebral infiziert worden.]

Nach den vorstehenden, selbstverständlich noch der Ergänzung bedürftigen Versuchen scheint das 55°-Virus zwar völlig unschädlich zu sein, aber auch keine genügende Immunisierungskraft mehr zu besitzen. Dem entsprechen auch Erfahrungen von Landsteiner und Levaditi. Affen, die mehrmalig mit $\frac{1}{2}$ Stunde lang auf 55° erwärmtem Virus subkutan behandelt waren, erlagen einer 9 Tage nach der letzten Immunisierungsinjektion ausgeführten, anscheinend aber recht schweren Infektion.

Das auf 45° $\frac{1}{2}$ Stunde lang erwärmte Virus erzeugt dagegen deutlich nachweisbare Immunität, genügt aber (vgl. die S. 88 zitierten Versuche) nicht ganz den oben formulierten Anforderungen bezüglich der Unschädlichkeit.

Das 50°-Virus scheint nach unseren Versuchen sowohl den Ansprüchen der Unschädlichkeit als der Wirksamkeit noch am besten zu entsprechen.

Es erscheint danach aussichtsvoll, künftige systematische Immunisierungsversuche mit einem derartigen, durch Erwärmen auf 50° abgeschwächten, vielleicht abgetöteten Virus vorzunehmen.

ε) Immunisierung mit Mischungen von Virus und anti körperhaltigem Serum. Wie wir später sehen werden, gelingt es, im Serum immuner Affen und Menschen Antikörper nachzuweisen, die die Eigenschaft haben, bei Mischung mit dem Pm.-Virus in vitro letzterem seine Infektiosität zu nehmen. Es liegt deshalb der Gedanke nahe, zu prüfen, ob es möglich ist, durch derartig ungefährliche Mischungen von Virus und spezifisch wirksamem Serum zu immunisieren, also eine Sero-Vakzination — Melangeimpfung — zu versuchen. In dieser Richtung habe ich in der Tat positive Resultate erzielt. Ich möchte, da Flexner und Lewis mit ähnlich angestellten Untersuchungen kein Resultat hatten, hervorheben, daß die im nachfolgenden aufgeführten Versuche meine sämtlichen Versuche sind, die die Immunitätsprüfung von Affen betreffen, die mit Virusmischungen vorbehandelt waren. Es sind allerdings keine ad hoc angestellten Versuche, sondern Gelegenheitsuntersuchungen.

Versuch 1. Am 15. III. 1910 werden mit 0,6 cem des Virus Nr. 11 intrazerebral infiziert folgende Affen:

a) Kontrollaffe Nr. 41 (*Macacus rhesus*).

16. bis 25. III. keinerlei Störungen.

26. III. gelähmt.

28. III. stärkere Lähmung, dann allmähliche Erholung.

(Genaueres Protokoll siehe S. 79).

- b) Affe Nr. 30 (*Macacus rhesus*) hat am 7. II, 1910 eine symptomlos vertragene intrazerebrale Injektion einer Mischung von Pm.-Virus und spezifisch wirksamem Serum ohne Folgeerscheinungen vertragen (siehe S. 215).
 Folgen der Infektion vom 15. III.: Bleibt dauernd gesund.
 c) Affe Nr. 31 (*Macacus rhesus*), ebenso vorbehandelt wie Affe Nr. 30.
 Folgen der Infektion vom 15. III.: Bleibt dauernd gesund.

Versuch 2. Am 13. VII. 1910 werden intrazerebral mit 0,6 ccm des Virus Nr. 11 infiziert folgende Affen:

- a) Kontrollaffe Nr. 102 (*Macacus rhesus*).
 13. VII. bis 24. VII. gesund.
 25. VII. gelähmt.
 26. VII. †. Histologischer Befund typisch.
 (Genaueres Protokoll siehe S. 104.)

b) Affe Nr. 57 (*Macacus rhesus*) hat am 31. V. 10 eine intrazerebrale Injektion von Pm.-Virus in Mischung mit antikörperhaltigem Menschen-serum erhalten.

Folgen der Infektion vom 13. VII.: Bleibt dauernd gesund.

c) Affe Nr. 60 (*Macacus rhesus*) hat am 13. VI. 1910 eine intrazerebrale Injektion einer Mischung von Pm.-Virus und antikörperhaltigem Serum erhalten (siehe S. 224).

Folgen der Infektion vom 13. VII.: Verendet an den Folgen eines Hirn-abszesses am 30. VII. (siehe S. 73). Es ist bemerkenswert, daß bei dem Affen keinerlei auf Poliomyelitis hindeutende histologische Veränderungen am 30. VII. gefunden wurden. (Der Kontrollaffe war bereits am 26. VII. an Poliomyelitis verendet.)

Versuch 3. Am 31. V. 1910 werden mit 0,5 ccm des Virus Nr. 11 intrazerebral infiziert:

- a) Kontrollaffe Nr. 58 (*Macacus rhesus*).
 1. VI. bis 6. VI. keinerlei Störungen.
 11. VI. gelähmt.
 13. VI. †. Histologischer Befund typisch.
 (Genaueres Protokoll siehe S. ...)

b) Affe Nr. 39 (*Macacus rhesus*) hat am 2. III. 10 eine Injektion einer Mischung von Pm.-Virus mit antikörperhaltigem Affenserum ohne Folgeerscheinungen vertragen (siehe S. 216).

Folgen der Infektion vom 31. V.: Bleibt dauernd gesund.

Es haben also in meinen Versuchen insgesamt 4 (bei Hinzurechnung des Affen 60 sogar 5) mit einer Mischung von Pm.-Virus und antikörperhaltigem Serum vorgeimpfte Affen eine nachfolgende Infektion vertragen, die bei den Kontrollaffen prompt in der üblichen Weise zu Lähmungen führte. Dieses Versuchsergebnis entspricht auch einem Experiment von Landsteiner und Levaditi, die ebenfalls mit einer Mischung von Pm.-Virus und Immunserum, und zwar durch subkutane Behandlung, einen Affen gegen eine Reinfektion schützen konnten, welche bei 2 Kontrollaffen prompt zur Lähmung führte.

Flexner und Lewis geben nun an, daß sie mit Mischungen von Virus und Serum Affen nicht immunisieren konnten, und nehmen an,

daß das Serum die Vermehrung des Virus gehindert habe, die zum Zustandekommen der Immunität unerläßlich sei. Soweit ich aus den Mitteilungen der genannten Autoren das erschen kann, haben sie solche Affen auf Immunität geprüft, deren vorhergehende „Sero-Vakzination“ mit Hilfe eines Immunserums ausgeführt war, das durch Hochimmunisierung von Affen gewonnen wurde. Wir wissen aber, daß zum Zustandekommen einer erfolgreichen Sero-Vakzination das Mengenverhältnis von Virus und Antikörper wichtig ist. Vermutlich habe ich in meinen Versuchen, in denen ich lediglich mit Rekonvaleszentenserum arbeitete, eine geringe Menge von Antikörpern verwandt und dadurch zufällig glücklichere Versuchsbedingungen für die Frage einer erfolgreichen Sero-Vakzination gewählt.

ζ) Immunisierungsversuche während des Inkubationsstadiums. Die Hundswutschutzimpfung, auf die wir immer wieder wegen der vielfachen Analogien zwischen Hundswut und Poliomyelitis zurückgreifen müssen, nimmt bekanntlich unter den Schutzimpfungsmethoden deshalb einen eigenartigen Platz ein, weil sie nicht vor der Infektion, sondern erst nach erfolgtem Biß, also gewissermaßen im Inkubationsstadium angewandt wird. Die Möglichkeit, daß man bei der Hundswut noch zu dieser Zeit erfolgreich immunisieren kann, erklären wir uns aus einer biologischen Differenz zwischen dem die Infektion veranlassenden Straßenvirus und dem zur Vakzination benutzten Virus fixe. Anscheinend in Anlehnung an die Pasteursche Hundswutschutzimpfung versuchten Landsteiner und Levaditi einen Affen nach intrazerebraler Infektion noch schutzzuimpfen, indem sie ihm täglich nach der Infektion nach der Pasteurschen Methode gewonnenes Trockenvirus injizierten. Bei dem Affen stellten sich indes, ebenso wie bei dem Kontrollaffen, am 8. Tage Lähmungen ein.

Von anscheinend ähnlichen Gedankengängen ausgehend, haben auch Flexner und Lewis versucht, Affen zu immunisieren, indem sie gleichzeitig mit einer intrazerebralen Injektion von vollvirulentem Virus durch subkutane Applikation von $\frac{1}{2}$ Stunde auf 60° oder 1 Stunde auf 55—57° erwärmtem Virus zu immunisieren versuchten. Auch diese Experimente verliefen resultatlos. Ebenso Immunisierungsversuche von Kraus, die er nach oder gleichzeitig mit intrazerebral ausgeführter Infektion bei Affen mit Hilfe seiner Carbonsäure-Vaccins ausführte. Eine erfolgreiche Immunisierung des Affen im Inkubationsstadium ist also vorläufig noch nicht verwirklicht worden.

η) Immuno-biologische Beziehungen zwischen Poliomyelitis und Hundswut. Bei der anscheinend engen Verwandtschaft der beiderseitigen Erreger und den sonstigen Analogien zwischen

- Hundswut und Lyssa haben Landsteiner und Levaditi festzustellen versucht, ob immuno-biologische Beziehungen zwischen Hundswut und Poliomyelitis bestehen, und zwar in folgendem Versuch:

Der Rhesus-Affe Nr. 6, der nach Überstehen einer Poliomyelitis-attacke sich gegen eine Reinfektion immun gezeigt hatte, und dessen Serum Antikörpergehalt aufwies, wurde am 17. Mai mit 0,25 ccm Lyssavirus (Virus fixe) infiziert. Nach 9 tägiger Inkubation Erkrankung an Lähmung. † am 29. Mai. Ein Kontrollaffe verhält sich genau ebenso.

Trotz der mannigfachen Analogien, die zwischen Hundswut und Poliomyelitis und zwischen den Erregern beider Krankheiten bestehen, beweist der eben zitierte Versuch doch ihre prinzipielle biologische Differenz.

2. Spezifisch wirksame Antikörper.

Komplementbindung. Wir sind gewöhnt, im Anschluß an den Nachweis einer erworbenen Immunität das Blut des immunen Individuums auf das Vorhandensein spezifischer Antikörper zu prüfen. Die Verwirklichung solcher Versuche bei der Poliomyelitis ist aber recht beschränkt, da ihr Erreger nicht züchtbar ist, und somit eine ganze Anzahl von im Reagenzglas auszuführenden Antikörperreaktionen wegfällt. Wir selbst haben uns zunächst der Frage zugewandt, ob sich mit der Komplementbindungsreaktion irgendwie positive Resultate erzielen lassen, da diese in quantitativer Hinsicht eine der feinsten Reaktionen ist, d. h. sowohl geringe Mengen von Antigen als auch Antikörper anzuzeigen vermag.

Wir gingen in der üblichen Weise vor: Als Indikator diente uns das bekannte hämolytische System (1 ccm 5 proz. gut gewaschener Schafblutkörperchen, spezifisch hämolytischer Amboceptor, gewonnen vom Kaninchen, in zweifach lösender Dosis und frisches Meerschweinenserum als Komplement, ebenfalls in doppelt lösender Dosis). Als Antigen benutzten wir Extrakte aus sicher poliomyelitisvirushaltigem Rückenmark von Menschen und Affen, und zwar verwandten wir sowohl wäßrige Extrakte als Antiformin-Extrakte des betreffenden Rückenmarks. Für die Herstellung der Antiformin-Extrakte hielten wir uns im wesentlichen an die Erfahrungen von Altmann und Schulz (Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. III). Wir prüften auf eventuellem Gehalt an komplementbindenden Antikörpern das Serum und die Lumbalflüssigkeit von Menschen in den verschiedensten Stadien der Erkrankung, weiterhin das Serum von Affen, die eine Poliomyelitisinfektion überstanden hatten, zum Teil auch von solchen, die wiederholt zu Immunsierungs Zwecken mit großen Dosen Pm.-Virus behandelt waren. Ich

will nur summarisch berichten, daß in keinem einzigen Fall der Nachweis komplementbindender Antikörper gelang. Komplementbindung erhielten wir lediglich bei Vermischung eines wäßrigen Extraktes mit dem Serum eines wiederholt mit poliomyelitischen Rückenmark behandelten Schafes. Das Serum dieses Schafes gab indes nahezu ebenso starke Komplementbindung mit entsprechend hergestelltem Extrakt aus normalem Affenrückenmark. Die Komplementbindung ist in diesem Falle also als eine spezifische Antieiwweißreaktion auf das Affeneiwweiß im Rückenmark aufzufassen, nicht als ein für das Pm.-Virus spezifisches Phänomen. Übrigens hatten schon früher Starr und Wollstein mit ähnlichen Komplementbindungsversuchen gänzlich negative Ergebnisse erhalten, in denen die Lumbalflüssigkeit zahlreicher Patienten untersucht wurde. Als Antigen dienten Rückenmark, Nerven, Muskeln und Leberextrakte von poliomyelitischen Individuen.

Spezifische Überempfindlichkeit. Weiterhin haben wir untersucht, ob eine spezifische Überempfindlichkeitsreaktion etwa analog der Tuberkulinreaktion bei der experimentell erzeugten Heine-Medinschen Krankheit nachzuweisen ist. Speziell untersuchten wir die Haut auf spezifische Überempfindlichkeit. Da nach unseren Erfahrungen bei Tuberkulose speziell die intrakutane Injektion besonders feine Ausschläge liefert, verwandten wir sie auch für diese Studien, indem wir lebendes und abgetötetes (55°-)Virus in Mengen von 0,2 ccm einer 5 proz. Aufschwemmung virushaltigen Rückenmarks Affen intrakutan injizierten, und zwar Affen, die sich noch im Inkubationsstadium befanden, Affen unmittelbar nach Ausbruch der Lähmungen und Affen-Rekonvaleszenten. Wir erzielten niemals Resultate. Ebenso hatten Leiner und v. Wiesner anscheinend mit Verwendung der kutanen Impfmethode negative Ergebnisse.

Die negativen Resultate, die durch diese Antikörperstudien bei der Poliomyelitis erzielt wurden, sind deshalb beachtenswert, weil sich damit die Analogien zwischen Poliomyelitis und Hundswut noch vermehren; denn auch bei der Lyssa ist es nicht gelungen, die Komplementbindungsreaktion zu erzielen, selbst bei Verwendung eines Serums von (mit Hilfe anderer Methoden nachgewiesenem) hohem Antikörpergehalt.

Gelungener Antikörpernachweis. Die Methode des Nachweises dieser Antikörper bei der Lyssa besteht darin, daß man das Virus der Hundswut in vitro mischt mit dem Serum spezifisch behandelter Individuen. Es gelingt dann durch Injektion dieser Mischung, die Avirulenz derselben bei empfänglichen Tieren nachzuweisen, wenn gewisse Kautelen

beachtet werden. Diese Kautelen bestehen vor allem in der Herstellung einer möglichst homogenen, von gröberen Klumpen freien, also wiederholt durch Papier filtrierten Virusemulsion und außerdem in genügend langem Kontakt von Virus und Serum. Entsprechend diesen, insbesondere durch Kraus gemachten Erfahrungen ging ich beim weiteren Suchen nach spezifischen Antikörpern bei der Poliomyelitis vor.

Ich mischte die wiederholt durch Papier filtrierte, in der Regel 5proz. Emulsion eines poliomyelitischen Rückenmarks zu gleichen Teilen mit dem zu untersuchenden Serum, ließ die Mischung 1 Stunde bei 37° und dann noch 23 Stunden entweder im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur stehen. Die Mischung wurde dann in der Menge von 0,6 bis 0,8 ccm normalen Affen intrazerebral injiziert. Die Kontrollversuche wurden stets so angestellt, daß entsprechende Mischungen mit dem Serum eines normalen, noch nicht mit Pm.-Virus behandelten Affen hergestellt, ebenso lange in Kontakt gelassen und dann in der gleichen Weise und in den gleichen Mengen normalen Affen intrazerebral injiziert wurden. Die Resultate meiner Untersuchungen waren folgende:

Versuch 1. Am 7. II. 1910 werden in der beschriebenen Weise mit einer Mischung von Serum und Virus 12-Emulsion (insgesamt 0,7 ccm) folgende Affen intrazerebral infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 29 (*Macacus rhesus*). Mischung mit dem Serum eines normalen Affen.

8. bis 14. II. keinerlei krankhafte Erscheinungen.

15. II. gelähmt. Unter fortschreitenden Lähmungen am 22. II. †. (Genaueres Protokoll siehe S. 66.)

b) Affe Nr. 30 (*Macacus rhesus*). Dem Virus war zugemischt das am 5. II. 1910 abgenommene Serum des Affen Nr. 6, der bereits wiederholt (vgl. S. 199 und 200) gegen Reinfektion sich immun gezeigt hatte.

Folgen der Infektion vom 7. II.: Affe 30 bleibt dauernd gesund.

c) Affe Nr. 31 (*Macacus rhesus*). Dem Virus war zugemischt eine zu gleichen Teilen erfolgte Mischung der Sera der Affen Nr. 9 und 10, ebenfalls gewonnen am 5. II. 1910. Auch die Affen 9 und 10 hatten ihre Immunität (vgl. S. 200) gegenüber Reinfektion bewiesen.

Folgen der Infektion vom 7. II.: Affe 31 bleibt dauernd gesund.

Versuch 2. Am 2. III. 1910 werden analog mit einer Mischung von Serum und einer Emulsion des Virus Nr. 12 (insgesamt 0,6 ccm) folgende Affen intrazerebral infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 37 (*Macacus rhesus*). Mischung mit dem Serum eines normalen Affen.

3. III. bis 8. III. gesund.

9. III. gelähmt.

11. III. vollkommene Paralyse der hinteren Extremitäten.

14. IV. † an Marasmus.

(Genaueres Protokoll siehe S. 77.)

b) Affe Nr. 38 (*Macacus rhesus*). Mischung mit Serum des mit abgetötetem Pm.-Virus immunisierend, aber ohne Erfolg behandelten Affen Nr. 27 (vgl. S. 72 und 209).

3. III. bis 9. III. keinerlei krankhafte Erscheinungen.

10. III. krank.

11. III. Lähmung.

12. III. †.

(Genaueres Protokoll siehe S. 74.)

c) Affe Nr. 39 (*Macacus rhesus*). Mischung mit dem Serum der Affen 32 und 34. Affe 32 hatte eine am 7. II. 10. erlittene und von zurückgehender Lähmung gefolgte Infektion überstanden (siehe S. 88) und widerstand einer späteren Reinfektion (siehe S. 209). — Affe 34 hatte am 7. II. 10. und 9. II. 10. zu Immunisierungszwecken subkutane Injektionen von 45°-Pm.-Virus erhalten.

Folgen der Infektion vom 2. III.: Affe 39 bleibt dauernd gesund.

Es vermag also nach vorstehenden Versuchen das Serum von solchen Affen, die Lähmungen überstanden haben, und von solchen, die mit Erfolg immunisierend vorbehandelt sind, das Pm.-Virus unter den angegebenen Bedingungen bei Mischung in vitro seiner Infektiosität für den Affen zu berauben.

In gleicher Weise haben auch Landsteiner und Levaditi, Leiner und v. Wiesner, Flexner und Lewis den Nachweis spezifischer Antikörper im Antipoliomyelitisserum geführt. Wegen gewisser Verschiedenheiten in der Versuchsanordnung, insbesondere der Dauer des Kontaktes zwischen Serum und Virus, gehe ich im nachfolgenden näher auf diese Versuche ein. Zunächst die von Landsteiner und Levaditi.

Versuch I. 3 ccm des Serums immunisierter und auf ihre Immunität mit Erfolg geprüfter Affen werden vermischt mit 3,5 ccm einer papierfiltrierten Virus-Emulsion und 4 Stunden bei Zimmertemperatur in Kontakt gelassen und dann injiziert, und zwar

a) dem Kontroll-Mandril Nr. 73 (Mischung des Virus mit Kochsalzlösung), gelähmt nach 13 Tagen, † nach 15 Tagen.

b) *Macacus rhesus* Nr. 74 (Mischung des Virus mit Immun-Affenserum).

Bleibt dauernd gesund.

In einem zweiten Versuch wird das gleiche Serum in gleicher Weise mit Virus gemischt. Die Mischung bleibt aber während der Nacht, also wohl mindestens 12 Stunden, auf Eis stehen. Es werden dann infiziert:

a) der Kontrollaffe (*Macacus cynomolgus*) Nr. 90 (Mischung von Virus mit Kochsalzlösung). Gelähmt nach 9 Tagen. Histologischer Befund typisch.

b) *Macacus cynomolgus* Nr. 88 } Mischung von Serum mit Immunserum.

c) „ „ Nr. 89 } Bleiben dauernd gesund.

Leiner und v. Wiesner fanden, daß nach intrazerebraler Injektion einer 4 Stunden bei Zimmertemperatur gehaltenen Mischung von Virus und Immunserum nur leichte Paresen bei den geimpften Affen

eintraten, während die Kontrolltiere schwer erkrankten. Nach sechsstündigem Kontakt von Virus und Serum blieben die geimpften Affen gesund, während die Kontrollen erkrankten.

Flexner und Levis stellten fest, daß das Serum normaler Affen in Mischung mit Pm.-Virus dieses nicht beeinflußt, während einstündiger Kontakt bei 37° und Stehenlassen während der Nacht auf Eis bei Verwendung von Immunserum dem Virus die Infektiosität nahm; also im wesentlichen eine Bestätigung meiner Versuche.

Übereinstimmend geht also aus allen diesen Untersuchungen hervor, daß das Serum von Affen, die die Krankheit überstanden haben oder mit Erfolg immunisierend behandelt sind, das Pm.-Virus bei Mischung in vitro und unter Voraussetzung eines genügend langen Kontaktes (siehe insbesondere die Experimente von Leiner und v. Wiesner) völlig unschädlich zu machen vermag. Wie dieses Serum wirkt, entzieht sich unserer Beurteilung. Einige Autoren nennen es ohne weiteres ein „mikrobizides“ Serum. Wir sind aber nicht in der Lage festzustellen, ob im Reagenzglas eine Abtötung des Virus stattfindet, da uns Methoden hierzu fehlen. Wir besitzen ja zur Erkennung des Pm.-Virus kein anderes Reagens als den lebenden Affenkörper; es ist möglich, daß erst in vivo die Abtötung des Virus erfolgt; möglich auch, daß überhaupt keine Abtötung stattfindet, sondern nur die Infektiosität des Virus eventuell durch Verhinderung seiner Vermehrung aufgehoben wird. Wir würden also präjudizieren, wenn wir die beobachtete Serumwirkung „mikrobizid“ nennen würden. — An der Tatsache der spezifischen infektionshemmenden Wirkung antipoliomyelitischen Serums kann aber nicht gezweifelt werden.

Auch in diesem Fall zeigt sich, daß man durch Zusammennahme der an verschiedenen Orten angestellten Experimente Resultate erhält, die gesetzmäßige Schlußfolgerungen erlauben, und daß es dazu nicht mehr der von Krause und Meinicke geforderten großen Serien an anderen Tierarten bedarf.

Es ist wahrscheinlich, daß wir die nachgewiesenen Antikörper als die Ursache der Immunität betrachten dürfen; denn aus den oben zitierten Untersuchungen geht hervor, daß die Affen, die sich gegen Reinfektion immun gezeigt haben oder später zeigten, wirksame Sera besaßen, während das Serum der normalen und auch der erfolglos zu Immunisierungszwecken behandelten Affen (vgl. meinen Versuch 2b) dem Virus die Infektiosität unter entsprechenden Bedingungen nicht zu nehmen vermag.

Flexner und Clark fanden, daß die Poliomyelitis-Antikörper — im Gegensatz zu unseren Erfahrungen mit anderen Antikörpern —

manchmal und besonders in der ersten Zeit nach Überstehen der Infektion auch im Liquor cerebro-spinalis erscheinen. Sie führen diese Beobachtung wohl mit Recht auf eine abnorme Durchlässigkeit der erkrankten Gefäße zurück. Nach den Feststellungen Leiners und v. Wiesners scheint auch die Galle poliomyelitis immuner Affen spezifische Antikörper zu enthalten.

Flexner und Lewis haben in gleicher Weise noch das normale Serum anderer Tierarten auf infektionshemmende Wirkung geprüft und normales Pferdeserum, normales Kaninchenserum und normales Hühnerserum gänzlich unwirksam gefunden. Die natürliche Immunität dieser Tiere gegen das Virus der Heine-Medinschen Krankheit beruht also wohl kaum auf infektionshemmenden Eigenschaften ihres Blutserums. Normales Schafserum fanden Flexner und Lewis schwach wirksam und glauben durch eine spezifische Behandlung die Wirkung des Schafserums etwas gesteigert zu haben. Auch Kraus stellte die spezifisch antipoliomyelitische Wirkung des Serums eines monatelang subkutan mit Pm.-Virus-Emulsionen behandelten Schafes fest. (Das Serum hatte anscheinend nur sehr beschränkte Wirksamkeit.)

Serodiagnostik. Da wir nunmehr über eine Methode verfügen, um spezifische Antikörper bei Poliomyelitis nachzuweisen, kann man den Versuch unternehmen, diese Antikörper sich zu diagnostischen Zwecken nutzbar zu machen. Zunächst entsteht natürlich die Frage, ob sich auch beim Menschen, der die Heine-Medinsche Krankheit überstanden hat, die gleichen Antikörper im Blutserum finden. Die nachfolgenden Versuche, die mit Menschenserum angestellt wurden, habe ich in Gemeinschaft mit Herrn Professor Eduard Müller ausgeführt, mit dessen Einverständnis ich die Resultate dieser Untersuchungen im folgenden mitteile.

Zur Beantwortung der Frage zunächst, ob im Serum von Menschen, die Poliomyelitis überstanden haben, sich die gesuchten Antikörper finden, machten wir den nachfolgenden Versuch: Die Mischungen von Virus und Serum wurden genau in der gleichen Weise wie in meinen Affenversuchen hergestellt. Als Kontrollserum benutzten wir das Serum von Neugeborenen, deren Mütter anamnestisch nichts auf Poliomyelitis Hinweisendes boten.

Versuch 1. Am 19. V. 1910 werden mit Virus-Serum-Mischungen intrazerebral folgende Affen infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 56 (*Macacus rhesus*) erhält 0,4 ccm Virus-Emulsion + 0,4 ccm Serum eines normalen Neugeborenen intrazerebral und gleichzeitig 5 ccm Virus-Emulsion intraperitoneal.

20. V. bis 1. VI. keinerlei Störungen.

2. VI. gelähmt.

10. VI. †.

(Genaueres Protokoll siehe S. 103.)

b) Affe Nr. 55 (*Macacus rhesus*) in der gleichen Weise wie der vorige Affe infiziert. Zur Mischung wird benutzt das Serum des Patienten Alois H.

Folgen der Infektion vom 19. V.: Affe 55 bleibt dauernd gesund.

Kurzer Auszug aus der Krankengeschichte des Pat. Alois H., 2¾ Jahre alt (nach Ed. Müller):

Das Kind erkrankte ungefähr am 10. September mit Hitze, hohem Puls, Erbrechen, Kopfschmerzen und Verstopfung. Es schrie laut beim Anfassen („laß, tut weh“), auch wenn man es nur leise berührte, und schwitzte stark. Der Arzt diagnostizierte zuerst Rachitis und Darmkatarrh. In den ersten Krankheitstagen konnte das Kind nicht gut Wasser lassen, es schien dabei große Schmerzen zu haben.

Untersuchung am 11. Oktober: Augen- und übrige Hirnnerven normal. An den inneren Organen nichts Krankhaftes.

Völlige schlaffe Lähmung beider Arme und Beine, die 2 Tage nach Krankheitsbeginn aufgetreten sein soll. Reflexe an allen Gliedern erloschen.

Abdomen ist weich, die Bauchdeckenreflexe fehlen völlig. Aufrichten geht nur mühsam; dabei sinkt der Kopf kraftlos nach allen Seiten.

Rachenausstrich: In der Überzahl Pneumokokken, einzelne Kolonien von Staphylococcus aureus. Zahl der Leukozyten 3000, im Blutausstrich nichts Besonderes.

Die Lumbalpunktion ergab unter hohem Druck eine klare, farblose Flüssigkeit mit reichlichem Eiweiß- und Kochsalzgehalt. Mikroskopisch vereinzelte Lymphozyten; die mit dem Liquor auch von wiederholten Punktionen geimpften Röhrchen sind sämtlich steril geblieben.

Das Allgemeinbefinden besserte sich innerhalb einer Woche. Das Kind war trotzdem noch ziemlich apathisch. Der Appetit war gut, es bestand Neigung zum Erbrechen und ein auffallend hoher Puls. Nach drei Wochen trat plötzlich an Brust und Armen ein scharlachähnliches Exanthem auf ohne Angina und ohne Temperatursteigerung. Nach 8 weiteren Tagen zeigte sich dieses Exanthem auch an den Oberschenkeln, es verschwand 5 Tage später vollkommen. An den befallenen Körperstellen wurde deutliche kleinlamellöse Abschuppung beobachtet. Das Kind schwitzte noch immer stark. Der Nervenstatus ist im wesentlichen unverändert; nur die Arme haben sich gebessert, Hände und Finger können wieder bewegt werden. Nach sechs Wochen zeigte sich auch eine leichte Beweglichkeit in beiden Beinen, namentlich distal. Keine Entartungsreaktion.

Bei dem Kinde ist eine schlaffe Lähmung der Beine dauernd bestehen geblieben. Das Kind starb unter marantischen Erscheinungen Ende Mai 1910.

Versuch 2. Am 13. VII. 1910 werden mit Virus-Serum-Mischungen folgende Affen infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 102 (*Macacus rhesus*). Virus gemischt mit physiologischer Kochsalzlösung.

14. bis 24. VII. gesund.

25. VII. gelähmt.

26. VII. †.

(Genaueres Protokoll siehe S. 104.)

b) Affe Nr. 63 (*Macacus rhesus*) Virus in Mischung mit dem Serum der Patientin Elfriede G. Das Serum war schon am 23. VI. gewonnen und seitdem steril auf Eis konserviert worden.

Erfolg der Infektion vom 13. VII.: Affe 63 bleibt dauernd gesund.

c) Affe Nr. 64 (*Macacus rhesus*). Virus in Mischung mit dem Serum des Patienten Heinrich P.

Erfolg der Infektion vom 13. VII.: Affe 64 bleibt dauernd gesund.

Kurzer Auszug aus den Krankengeschichten der beiden Patienten.

1. Elfriede G., 8 Jahre alt, aus Lüdenscheid, hat im Alter von 2 Jahren spinale Kinderlähmung durchgemacht. Im November 1908 deshalb Sehnen-überpflanzung in der hiesigen chirurgischen Klinik.

Status am 23. VI. 1910: Innere Organe ohne Befund. Das ganze rechte Bein atrophisch, grobe Kraft und Muskeltonus herabgesetzt. Das Bein fühlt sich kalt an. Patellarreflexe, Achillessehnenreflexe und Fußsohlenreflexe rechts fehlend. Bauchdeckenreflexe vorhanden. Gute Kraft der Bauchmuskeln.

Der rechte Fuß steht in Spitzfußstellung. Der äußere Fußrand hängt (Peroneus-Lähmung). Plantarreflex unmöglich, Dorsalreflex etwas möglich. Am rechten Bein keine Sensibilitätsstörungen.

Diagnose: Alto spinale Kinderlähmung.

2. Heinrich P., 5 Jahre alt, aus Fränkenau.

Im September 1909 beiderseitige völlige schlaffe Beinlähmung (genauere Krankengeschichte siehe in Müllers Monographie S. 36). Im November ist Lähmung der Beine nicht mehr nachweisbar. Tonus der Muskeln gut. Fußsohlenreflexe wiederum vorhanden. Abgeheilte Kinderlähmung.

Unsere Versuche lehren zunächst, daß das Serum normaler Menschen unwirksam gegenüber dem Pm.-Virus ist, daß sich dagegen im Serum von Individuen, die die Heine-Medinsche Krankheit überstanden haben, spezifisch wirksame Antikörper in gleicher Weise wie bei den Affen finden. Sie finden sich, wie der Versuch 2c zeigt, auch dann, wenn die ursprünglich vorhandene Lähmung vollkommen in Heilung übergegangen ist, und weiter ergibt sich die bemerkenswerte Tatsache, daß diese Antikörper mindestens noch 6 Jahre nach der akuten Krankheit im Serum nachweisbar sind.

Auf diesen wichtigen Punkt der Haltbarkeit der Antikörper im Organismus haben Netter und Levaditi ihre besondere Aufmerksamkeit gerichtet. Ihre Virus-Serum-Mischungen ließen sie 3 Stunden bei 15° und 12 Stunden auf Eis stehen.

Das von ihnen verwandte Patientenserum stammte im Falle

a) von einem Mädchen von 3 Jahren, Heine-Medinsche Krankheit Mitte Januar 1910	<div style="display: inline-block; vertical-align: middle; font-size: 4em; line-height: 1;">}</div> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; padding-left: 10px;"> Injektion der Virus-Serum- Mischungen am 9. III. 1910. </div>
b) von einem Mädchen von 3 Jahren, Heine-Medinsche Krankheit Ende Dezember 1909.	
c) von einem Manne von 38 Jahren, Heine-Medinsche Krankheit Anfang September 1909	
d) von einem Knaben von 5 Jahren, Heine-Medinsche Krankheit im Jahre 1907.	

Ergebnis: Kontrollaffe Nr. 66 (Mischung mit normalem Serum), gelähmt nach 17 Tagen, † am 30. III.

Die mit dem Serum der Fälle a bis d in Mischung mit Virus eingespritzten Affen bleiben sämtlich gesund.

Die Versuche lehren, daß schon 6 Wochen nach der Erkrankung der Antikörpernachweis gelingt, und daß er noch 3 Jahre nach der Erkrankung erkennbar ist. Weiterhin ziehen Netter und Levaditi eine bedeutsame Schlußfolgerung aus ihren Versuchen: Das von ihnen benutzte Virus stammte von Landsteiner, also von der österreichischen Epidemie, während die Antikörper von Fällen in Frankreich stammten. Die Wirksamkeit dieser Antikörper gegen das österreichische Virus beweist überzeugend die Identität des für beide Epidemien in Betracht kommenden Erregers. Der untersuchte Fall d war ein Fall von sogenannter sporadischer Kinderlähmung; auch dessen Serum neutralisierte prompt das Pm.-Virus. Damit ist die viel diskutierte Lehre, ob die sporadische Kinderlähmung mit der epidemisch auftretenden identisch ist, endgültig zugunsten der Identität entschieden. Übrigens beweist das auch unser Experiment 2b, das die Untersuchung eines Serums, stammend von einem sporadischen Fall, betraf. Zugleich sind diese Experimente ein Beweis für die Nutzbarmachung der nachgewiesenen Antikörper für klinische Zwecke.

Zu der Frage der Haltbarkeit der Antikörper im menschlichen Organismus haben dann Netter und Levaditi noch weitere interessante Beiträge geliefert.

In ähnlicher Weise wie in dem vorigen Versuch injizierten sie Affen Mischungen von Virus und Serum folgender Fälle:

a) 6½ jähr. Knabe, Heine-Medinsche Krankheit Mitte Januar 1910	} Injektion der Affen am 5. IV. 1910.
b) 12 jähr. Knabe, Heine-Medinsche Krankheit vor 11 Jahren	
c) Säugling, Bruder des Falles a, der nicht an typischer Poliomyelitis, sondern an einer abortiven Form erkrankt war	

Ergebnis: Kontrollaffe (Mischung von Virus und normalem Serum), gelähmt nach 17 Tagen, † am 23. IV.

Die mit Mischungen von Virus und Serum der Fälle a und c geimpften Affen blieben gesund.

Der mit einer Mischung von Virus und Serum des Falles b geimpfte Affe erkrankte an einer auf das linke Hinterbein beschränkt bleibenden Parese und überlebte.

Netter und Levaditi sind geneigt, auf Grund dieser letzten Untersuchung die Schlußfolgerung zu ziehen, daß 11 Jahre nach überstandener Poliomyelitis noch Antikörper im Serum vorhanden sind, allerdings wohl in vermindelter Menge. Es werfen diese Beobachtungen zusammen mit unserer obigen Beobachtung 2b ein helles Schlag-

licht auf die Seite 197 des ausführlicheren diskutierte Frage der Dauer der Poliomyelitisimmunität.

Weiter lehrt in der Untersuchung von Netter und Levaditi die Prüfung des Serums c, daß auch in Fällen von abortiver Poliomyelitis spezifische Antikörper sich bilden. Müller und ich konnten hierzu einen analogen Beitrag liefern in nachfolgendem Versuch:

Am 31. V. 1910 werden intrazerebral infiziert mit Mischungen von Virus und Serum nachfolgende Affen:

a) Kontrollaffe Nr. 58 (*Macacus rhesus*), Mischung von Virus mit Serum eines normalen Neugeborenen.

1. VI. bis 10. VI. keinerlei Störungen.

11. VI. gelähmt.

13. VI. †.

(Genaueres Protokoll siehe S. 104)

b) Affe Nr. 57 (*Macacus rhesus*), Mischung von Virus und Serum der Patientin Erna B.

Folgen der Infektion vom 31. V. 1910: Bleibt dauernd gesund.

Das Serum stammte von einem 2 jährigen Kinde, dessen Erkrankung ebenfalls als eine rudimentäre Poliomyelitis aufgefaßt werden mußte.

Die Tatsache, daß auch in Fällen abortiver Poliomyelitis die spezifischen Antikörper sich einstellen können, ist von weittragender praktischer Bedeutung. In dem von uns untersuchten Fall z. B. unterstützte direkt der Ausfall des Versuches die klinisch nicht absolut sichere Diagnose. Anderson und Frost konnten in 6 Fällen von Poliomyelitis-Verdacht das Vorhandensein einer atypischen Poliomyelitis auf dem gleichen Wege beweisen. Vor allem ist für epidemiologische Forschungen der Wert solcher serumdiagnostischer Untersuchungen noch gar nicht abzusehen. Speziell wird man später versuchen müssen, festzustellen, ob nicht auch die gesunde Umgebung poliomyelitiskranker Individuen eventuell solche Antikörper im Blutserum hat. Es ist nicht unmöglich, daß auf diesem Wege sehr wichtige Daten für die in vielen Punkten noch dunkle Epidemiologie der Heine-Medinschen Krankheit gewonnen werden.

In anderen Fällen kann auch der negative Ausfall einer serumdiagnostischen Untersuchung klinisch wertvoll sein, z. B. in dem folgenden Versuch. Es handelt sich um die Untersuchung des Serums des 7 jährigen Patienten Daniel Sch., der zusammen mit 3 Geschwistern unter denselben Erscheinungen, nämlich Husten, Erbrechen, Durchfall, aber ohne objektive neurologische Störungen erkrankte. Die Diagnose lautete: Neuritis und Bronchitis acuta. Poliomyelitisverdacht kann nicht ganz ausgeschlossen werden.

Es wurden in der üblichen Weise gleiche Teile seines Serums gemischt

mit dem Virus Nr. 11 und der Affe Nr. 61 (*Macacus rhesus*) mit der Mischung intrazerebral infiziert.

14. VI. bis 17. VI. gesund.

18. VI. gelähmt.

19. VI. †.

(Genaueres Protokoll siehe S. 171.)

In diesem Falle konnte also der negative Ausfall der Serumprüfung den Poliomyelitisverdacht zurückweisen, der ohnehin deshalb nicht sehr gestützt war, weil der Patient aus einer Ortschaft stammte, in der Poliomyelitis nicht vorgekommen war.

Die epidemiologische - klinischen Untersuchungen, insbesondere Medins, haben, wie erwähnt, die alte Strümpfellsche Lehre bestätigt, daß es zerebrale Formen der Heine - Medinschen Krankheit gibt. Nun gibt es zweifellos auch polioenzephalitische Prozesse, die ätiologisch mit der Heine - Medinschen Krankheit wohl nichts zu tun haben. Auch hier wird für differential-diagnostische Untersuchungen die Serumprüfung nach der angegebenen Methode eine Rolle spielen können. Ich verweise auf die nachfolgende Untersuchung.

Am 13. VII. 1910 werden intrazerebral infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 102 (*Macacus rhesus*), Mischung von Virus mit Kochsalzlösung.

† an Lähmung am 26. VII. (Siehe Versuch 2, S. 211.)

b) Affe Nr. 65 (*Macacus rhesus*), Mischung von Virus und Serum des Patienten Georg K.

Folgen der Infektion vom 13. VII.: Affe 65 bleibt dauernd gesund.

Kurzer Auszug aus der Krankengeschichte des Patienten:

Georg K., 33 Jahre alt, aus Helmscheid, hat im ersten Lebensjahre Kinderlähmung gehabt, sonst im wesentlichen gesund.

Status am 28. VI. 1910.: Innere Organe ohne Besonderheiten. Reflexe, ausgenommen Pupillarreflexe, sehr lebhaft. Pat. macht psychisch einen stumpfen Eindruck. Sprache langsam und stotternd. Auffassung ziemlich gut. Die rechte Seite ist bei allen Bewegungen schwächer als die linke (Bein, Arm und Gesicht).

Diagnose: Alte zerebrale Kinderlähmung.

Es wäre also in dem Fall der bemerkenswerte serumdiagnostische Nachweis gelungen, daß zerebrale Formen der Kinderlähmung auch ätiologisch mit der typischen spinalen Lähmung identisch sind. Weiterhin haben sich in diesem Fall die Antikörper nicht weniger als 32 Jahre im Serum des Patienten gehalten.

Von einer Reihe von Autoren wird der Herpes zoster in ätiologische Beziehung mit der Heine - Medinschen Krankheit gebracht. Pathologisch-anatomisch findet man bei Herpes zoster Infiltration der Intervertebralganglien, wie sie in ähnlicher Weise nach den Feststellungen schwedischer und amerikanischer Autoren (Forssner und

Sjövall, Strauß, Flexner) auch bei der spontanen und experimentell erzeugten Poliomyelitis vorkommen. Wir haben deshalb auch einige Fälle von Herpes zoster diagnostisch untersucht.

Am 13. VI. 1910 werden intrazerebral infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 59 (*Macacus rhesus*), Mischung von Virus Nr. 11 mit Serum eines normalen Neugeborenen.

15. VI. bis 21. VI. gesund.

22. VI. gastro-intestinale Erscheinungen.

24. VI. Lähmung.

Erholt sich allmählich.

(Genaueres Protokoll siehe S. 75.)

b) Affe Nr. 60 (*Macacus rhesus*), Mischung von Virus Nr. 11 mit Serum des Patienten Adam St.

Folgen der Infektion vom 13. VI.: Affe 60 bleibt dauernd gesund.

Kurzer Auszug aus der Krankengeschichte:

Adam St., Landwirt, vor einigen Tagen mit Frost, Reißen in den Knien und Drüsenanschwellung in der Inguinalgegend erkrankt, Tags darauf rötlicher Ausschlag am linken Oberschenkel. Appetitverlust; belegte Zunge. Sonst keine Störungen. Bläschenförmiger Ausschlag in Reithosenform am linken Glutaeus maximus. Diagnose: Herpes zoster.

Wir haben noch zwei weitere Patienten mit typischem Herpes zoster serumdiagnostisch untersucht. Auch in diesem Fall blieben die geimpften Affen Nr. 104 und 105, die in der üblichen Weise mit Virus-Serum-Mischungen geimpft waren, gesund. Leider ist dieser Versuch aber deshalb nicht beweisend, weil merkwürdigerweise auch der Kontrollaffe (Mischung von Virus und Serum eines normalen Neugeborenen) nicht erkrankte. Vermutlich hat es hier um einen der wenigen (5 %) refraktären Affen gehandelt. Sehr großen Wert können wir gleichwohl diesem nicht eindeutigen Experiment nicht beilegen. Immerhin erscheint der Ausfall dieser Versuche bemerkenswert, wenn sie natürlich auch noch weiterer Ergänzung sehr bedürftig sind.

Wir sind überzeugt, daß sich noch für viele andere Fälle derartige serumdiagnostische Untersuchungen verwerten lassen, so z. B. zur Aufklärung der Ätiologie mancher dunkler Facialisparesen. Weiterhin wäre die serumdiagnostische Methode zur Entscheidung der viel diskutierten Frage heranzuziehen, ob die gelegentlich im Anschluß an Masern und Scharlach beobachteten Fälle von Kinderlähmung echte Heine-Medinsche Krankheit sind, also nur zufälliges Aufeinanderfolgen der genannten Infektionskrankheiten, oder ob auch andere ätiologische Momente hier in Betracht kommen. Zur Differentialdiagnose von Heine-Medinscher Krankheit und epidemischer Meningitis wird die serumdiagnostische Methode speziell für die Untersuchung abgelaufener Fälle ebenfalls zu verwerten sein.

Der Kliniker ist gewiß nicht um die Namhaftmachung noch zahlreicher anderer der Aufklärung bedürftiger Einzeluntersuchungen verlegen. Wir stehen ja erst im Beginne solcher Untersuchungen, und die vorstehenden Ausführungen sollen lediglich dazu dienen, auf das prinzipiell Bedeutsame solcher Untersuchungen und auf ihre Technik aufmerksam zu machen.

Serumtherapie. Noch erfreulicher wäre es, wenn wir außer zu diagnostischen Zwecken die Poliomyelitis-Antikörper auch therapeutisch verwerten könnten. Wenn wir zunächst auch hier wieder uns nach den Erfahrungen bei der Lyssa umsehen, so werden wir in dieser Richtung nicht sehr optimistisch gestimmt; denn wie insbesondere die Untersuchungen von Kraus gezeigt haben, hat selbst solches Lyssaserum, das bei dem geschilderten Vitro-Versuch sich sehr wirksam zeigt, keine Spur einer therapeutischen Wirkung, weder im Präventiv- noch im Kurativ-Versuch. Andererseits ist zu beachten, daß die Heine-Medinsche Krankheit beim Menschen in der Regel einen gutartigen Verlauf nimmt als die Hundswut. Unser Mangel an sonstigen wirksamen therapeutischen Mitteln während des akuten Stadiums der Poliomyelitis muß uns jedenfalls veranlassen, eine Behandlung der Heine-Medinschen Krankheit mit antikörperhaltigem Serum wenigstens zu versuchen. Ich selbst besitze in dieser Richtung keine Erfahrung, da ich meine Versuche aus Mangel an genügenden Mitteln gerade abbrechen mußte, als die Frage serumtherapeutischer Experimente an mich herantrat.

Leiner und v. Wiesner, welche intrazerebral infizierten Affen gleichzeitig mit der Infektion antikörperhaltiges Serum in größeren Quantitäten intraperitoneal injizierten, sahen bei den Serumaffen ebenso rasch einsetzende und ebenso so schwere Erkrankungen wie bei den Kontrollaffen. Auch die subkutane und intraspinale Serum-anwendung vor der Infektion war gänzlich wirkungslos.

Ähnliche negative Resultate hatten Levaditi und Landsteiner:

Affe Nr. 79 (Mangabe) und Affe Nr. 80 (Callitrichus) wurden am 19. I. 1910 infiziert. Der Affe 79 erhielt am 19., 20. und 24. I. 5 ccm bzw. 10 ccm bzw. 5 ccm des Serums von Affen, die Poliomyelitis überstanden hatten. Die Affen 79 und 80 wurden beide am 5. Tage gelähmt. Ebenso war die intralumbale Serumanwendung bei gleichzeitiger intrazerebraler Infektion erfolglos:

Die beiden Rhesusaffen 92 und 93 wurden am 12. II. 1910 intrazerebral infiziert. Der Affe 92 wurde am 12., 13. und 15. II. mit je 2 ccm des Serums von hochimmunisierten Affen intralumbal injiziert. Sowohl der Serumaffe wie der Kontrollaffe erkrankten am 17. II. mit Lähmungen.

Im Heilversuch war also sowohl die intraperitoneale wie intralumbale Anwendung des Serums erfolglos. Auch Kraus hatte mit

seinem spezifisch wirksamen Schaf-Serum (s. S. 218) im Präventivversuch gar keinen Erfolg.

Nach diesen Versuchen scheinen die Aussichten für eine wirksame Serumtherapie entsprechend unserer Vermutung nicht sehr günstig zu liegen. Die einzigen, welche gewisse positive Ergebnisse erzielten, waren Flexner und Lewis. Allerdings waren auch ihre Versuche im wesentlichen erfolglos, wenn sie intrazerebral infizierte Tiere einer intralumbalen Serumbehandlung unterzogen, auch dann, wenn sie frühzeitig nach der Infektion die Behandlung begannen. Deutliche Erfolge hatten sie dagegen bei Affen, die in einer nach ihrer Meinung den natürlichen Verhältnissen mehr entsprechenden Weise infiziert waren. Wenn sie nämlich Affen von der skarifizierten Rachenschleimhaut aus infizierten und nicht zu spät — jedenfalls nicht später als 24 Stunden nach der Infektion — diese Tiere mit intraspinalen Seruminjektionen wiederholt behandelten, so sahen sie eine deutliche Beeinflussung des Krankheitsprozesses, verglichen mit dem der Kontrolltiere. Denn während bei den letzteren nach dem üblichen Inkubationsstadium von 9–11 Tagen die Lähmungen ausbrachen, dauerte es bei den Serumbehandelten bis zu 26 Tagen. Flexner und Lewis vermuten, daß es vielleicht gelungen wäre, den Ausbruch jeder Lähmung zu verhindern, wenn die Behandlung noch weiter fortgesetzt worden wäre.

Diese therapeutische Wirksamkeit zeigte nicht nur das Serum von Affen, die eine von Lähmung gefolgte Infektion überstanden hatten, sondern auch das künstlich immunisierter Tiere und auch das Serum von menschlichen Rekonvaleszenten. Flexner und Lewis hoffen, den Antikörpergehalt der Sera durch spezifische Behandlung noch steigern und auf diese Weise die Serumtherapie vielleicht praktisch brauchbar gestalten zu können. Beachtung verdient nach ihrer Meinung vor allem das Moment, daß die künstliche Poliomyelitisinfektion des Affen ein viel schwererer Krankheitsprozeß ist als die natürlich entstandene Heine-Medinsche Krankheit des Menschen. Andererseits ist zu bedenken, daß wir beim Menschen nicht in der Lage sind, so früh das Serum anzuwenden, wie es die amerikanischen Autoren in ihren Affenversuchen taten.

Der meines Wissens bisher einzige Versuch, mit menschlichem Rekonvaleszenten-Serum beim Menschen therapeutische Effekte zu erzielen, wurde von Nobécourt und Darré ausgeführt mit Hilfe intraspinaler Einverleibung des Serums. Sie beobachteten eine 3 Stunden nach der Seruminjektion einsetzende und sich über mehrere Tage erstreckende starke meningeale Reizung, ohne einen deutlichen Effekt auf den Ablauf der Lähmungen feststellen zu können. Bei dem außerordentlich verschiedenen Verlauf, den die Heine-Medinsche Krankheit beim Menschen haben kann, und bei der Unzuverlässigkeit aller

Kriterien, aus den Erscheinungen des Prodromalstadiums eine Prognose zu stellen, würde es durch direkte Erfahrungen am Menschen nur mit Hilfe einer sehr großen Statistik gelingen, zu einem zuverlässigen Urteil über den Wert derartiger serumtherapeutischer Versuche zu kommen.

Die Frage einer präventiven oder kurativen Serumtherapie der Heine-Medinschen Krankheit steckt also noch im experimentellen Stadium. Die vorliegenden Ergebnisse fordern aber zu weiterer Bearbeitung auf.

3. Chemotherapeutische Versuche.

Fermi hat seinerzeit die Angabe gemacht, daß die künstliche Lyssainfektion des Kaninchens durch einige Farbstoffe, unter denen besonders Trypanrot eine Rolle spielt, günstig beeinflusst werde. Ich habe auf Grund dieser Angaben therapeutische Versuche mit Trypanrot am Affen gemacht, indes, wie ich summarisch berichten will, ohne Ergebnis.

Verschiedene andere Substanzen untersuchten Landsteiner und Levaditi Zunächst Arsacetin.

Zwei Macacen wurden in der gleichen Weise an demselben Tage gleichzeitig intrazerebral und intraperitoneal infiziert. Der Kontrollaffe wurde krank nach 7 Tagen und gelähmt nach 8 Tagen. Der andere Affe erhielt 3, 5 und 6 Tage nach der Infektion 0,075 g bzw. 0,2 g Arsacetin subkutan. Er wurde krank am 7. Tage nach der Infektion und gelähmt am 9. Tage.

In ähnlicher Weise machten Landsteiner und Levaditi einen Versuch mit Arsenophenylglycin.

Zwei Macacen wurden in ähnlicher Weise wie im vorigen Versuch infiziert. Der Kontrollaffe wurde gelähmt nach 12 Tagen. Der andere Affe erhielt gleichzeitig mit der Infektion 0,3 g Arsenophenylglycin subkutan. Er erkrankte 6 Tage nach der Infektion und wurde vollständig gelähmt am 7. Tage.

Ebenso wirkungslos wie das Arsacetin und das Arsenophenylglycin war sowohl im Präventiv- wie Kurativ-Versuch Radiumbehandlung und Behandlung mit X-Strahlen.

Flexner und Clark lenkten kürzlich die Aufmerksamkeit auf das Urotropin. Nach den Angaben der amerikanischen Chirurgen Cushing und Crowe geht subkutan eingespritztes Urotropin in die Cerebrospinalflüssigkeit über und wird von ihnen mit angeblichem Erfolg als prophylaktisch-antiseptisches Mittel bei Gehirn- und Rückenmarks-Operationen verwertet. Von Moris in Baltimore soll Urotropin auch für die Behandlung der Poliomyelitis erfolgreich verwertet sein. Flexner und Clark untersuchten es deshalb im Tierexperiment. Es wurde von den Affen gut vertragen und ging in der Tat in den Liquor cerebro-

spinalis über. Sie infizierten nun solche schon vorher mit Urotropin subkutan behandelte Affen intrazerebral und gaben auch nach der Infektion das Urotropin weiter. Sie erzielten dabei in einigen Fällen eine Verlängerung des Inkubationsstadiums von der gewöhnlichen Dauer (6—8 Tagen) bis zu 24 Tagen. Durch eine Kombination von Serumtherapie und Urotropinbehandlung hoffen die genannten Autoren noch weiter zu kommen.

Jedenfalls zeigen diese amerikanischen Experimente, daß eine gewisse therapeutische Beeinflussung der akuten Poliomyelitis möglich ist. Es muß allerdings beachtet werden, daß dieser Nachweis nur im Tierexperiment und da noch nicht mit zwingender Beweiskraft erbracht ist. Auch gilt er hier nur für Schutzversuche, nicht für Heilversuche. Denn bei bereits ausgebrochener Poliomyelitis des Affen war sowohl antikörperhaltiges Serum wie Urotropin bisher erfolglos. Bei unserem Mangel an wirksamen Mitteln gegen die akute Heine-Medinsche Krankheit verdienen die genannten Beobachtungen immerhin die Beachtung des Arztes.

Die sonstige Therapie der akuten Poliomyelitis ist ja vorläufig rein symptomatisch (Ruhe, gute Lagerung — man hat sogar Gipskorsett (Hohmann) und selbst Gipsbett (Machol) vorgeschlagen—, Natrium salicylicum, Antipyrin, Aspirin, Phenacetin usw.), und es ist Sache des Klinikers, über ihre Brauchbarkeit zu urteilen. Die vielfach empfohlene Lumbalpunktion scheint mir auch von meinen experimentellen Erfahrungen aus deshalb rationell, weil manchmal beim Affen eine ganz bedeutende Vermehrung des Liquor cerebrospinalis bei der Autopsie gefunden wird.

Die rein physikalische Therapie im Reparationsstadium (Bäder, Massage, aktive und passive Bewegungen, elektrische Behandlung usw.), die vor allem auf Verhinderung der schwer zu behebenden Kontrakturen abzielen hat, entzieht sich ebenso wie die für die Folgezustände allein in Frage kommende chirurgisch-orthopädische Behandlung meinem Urteil.

4. Hygienische Bekämpfung.

Bei dem vorläufig völligen Mangel wirksamer Medikamente gegen die akute Heine-Medinsche Krankheit müssen wir erhöhte Aufmerksamkeit den Methoden einer wirksamen hygienischen Prophylaxe schenken. Die Notwendigkeit des Ergreifens besonderer Maßnahmen gegen die Kinderlähmung ergibt sich nicht nur von dem humanen Gesichtspunkt aus, der sich uns beim Anblick der be-

jammernswerten Gelähmten aufdrängt, sondern auch aus rein wirtschaftlichen Erwägungen. Die Kinderlähmung ist, wie auch Eduard Müller betont, eine Erkrankung, die in bestimmter Richtung mehr zu fürchten ist als viele Infektionskrankheiten des Kindesalters, da ein großer Teil der von der akuten Erkrankung Genesenen gelähmt bleibt, somit in der Erwerbsfähigkeit, wofern überhaupt noch eine solche bestehen bleibt, dauernd erheblich herabgesetzt, kurz, zu siechen Individuen geworden ist. Es erzeugt also die Heine-Medinsche Krankheit da, wo sie nicht tödlich ist, eine große Reihe physisch minderwertiger Personen, die ausschließlich das „Soll“ im Staatshaushalt belasten. Diese selbstverständlichen Zeilen scheinen mir nicht überflüssig, da ich selbst von Ärzten hörte, daß die zahlenmäßig doch nur geringe Opfer fordernde Krankheit kaum besondere Maßnahmen erfordere. Dabei ist zu bedenken, daß wir bisher noch nicht Epidemien wie die schwedische und norwegische erlebt haben, jederzeit aber mitmachen können. Und hätte auch nur der oben erwähnte humane Gesichtspunkt allein Berechtigung, so genügte er schon, um es uns zur Pflicht zu machen, für eine tunlichst wirksame Prophylaxe zu sorgen. Die Gefühle der Mütter, wie sie mir öfters schon gelegentlich der kleinen hiesigen Epidemie ausgesprochen wurden, daß sie die Kinderlähmung mit ihren oft für das ganze Leben Krüppel erzeugenden Folgen für ihre Lieblinge mehr fürchten als andere quoad vitam gefährlichere Infektionskrankheiten, reden in diesem Sinne eine besonders eindringliche und instinktmäßig richtige Sprache.

Gegenüber der erkannten Notwendigkeit einer tunlichst wirksamen Prophylaxe ist es für uns eine doppelt schmerzliche Erkenntnis, wenn wir einmal uns unserer Unsicherheit bezüglich der Wirksamkeit der gleich zu machenden Vorschläge zur Prophylaxe bewußt sind und überdies noch die Schwierigkeiten erkennen, die der Durchführung dieser Vorschläge entgegenstehen. Wenn ich also im folgenden einige Vorschläge zur Verhütung der Heine-Medinschen Krankheit formuliere, so tue ich das in dem Bewußtsein, daß wir damit nichts Endgültiges festlegen können und wollen und somit in der Erwartung, daß wir über kurz oder lang zu einer Korrektur dieser Ratschläge gezwungen werden wegen neuer und besser begründeter Erkenntnisse vom Wesen und besonders der Entstehungsweise der Kinderlähmung.

Private Prophylaxe. Wir werden zunächst zweckmäßig unterscheiden zwischen den sozusagen privatärztlich zu erteilenden Ratschlägen und den eventuell notwendigen gesetzlichen Maßnahmen. Beide müssen sich nach dem Ergebnis der durch die epidemiologischen und pathogenetischen Studien gewonnenen Erkenntnis richten. Voranzustellen ist hier vor allem die durch

Wick man eindeutig festgestellte Tatsache, daß die Heine-Medinsche Krankheit sich von Mensch zu Mensch überträgt. Daraus ergibt sich für die Prophylaxe die Folgerung: Tunlichste Vermeidung des Kontaktes mit allen den Personen, die vermutlich Träger des Virus sind. In diesem Sinne ist zunächst tunlichste Isolierung des Kranken selbst innerhalb der Familie, innerhalb des Hauses anzustreben, so daß, wenn möglich, seine Pflege nur ein und derselben Person übergeben wird. Wir dürfen aber, selbst wenn das gelänge, nicht erwarten, daß wir damit jede Quelle weiterer Übertragung verstopft haben. Die epidemiologische Erfahrung hat weiter gelehrt, daß kaum weniger oft als die Kranken selbst Personen mit atypischen Erkrankungsformen (abortive Fälle) und völlig gesunde Viruszwischen Träger die Erkrankung übertragen. Wir werden deshalb natürlich nicht auf möglichste Isolierung der Kranken selbst verzichten, da vermutlich im letzten Grunde doch immer der Kranke die Quelle neuer Infektionen ist. Derartige Isolierungsmaßnahmen aber auch auf die gesunde Umgebung auszudehnen, ist deshalb unmöglich, weil wir keine Methoden besitzen, um die infizierten Individuen aus derselben heraus zu erkennen. Vielleicht wird später die serumdiagnostische Methode in dieser Richtung verwendbar sein. Sie als Grundlage für die hygienischen Bekämpfungsmaßnahmen zu wählen, ist aber schon deshalb unmöglich, weil die Affenversuche viel zu kostspielig sind, um in größerem Umfang solchen diagnostischen Zwecken zu dienen. Hinzu kommt noch, daß das Resultat einer derartigen diagnostischen Untersuchung zu spät gewonnen würde. Es bleibt uns also nicht viel mehr übrig, als die gesunde Umgebung des Kranken auf die Gefahr aufmerksam zu machen, die sie für ihre Mitmenschen bietet, und dementsprechend zu raten, allen vermeidbaren Verkehr mit jenen für einige Zeit aufzugeben. Auf wie lange diese Zeit zu bemessen ist, werden wir gleich besprechen. Wie weit bzw. wie wenig weit wir indes mit solchen Ratschlägen in der Regel kommen, ist nur allzu bekannt.

Wir werden uns deshalb nach weiteren Methoden umsehen müssen, um die infektionsbedrohten Menschen zu schützen und die von der Umgebung eines Erkrankten ausgehende Infektionsgefahr möglichst zu neutralisieren. Als wahrscheinlichste Eingangspforte haben wir in den pathogenetischen Studien Mund- und Rachen- sowie die Darm-schleimhaut erkannt. Dementsprechend wird sorgfältige Mundpflege ein notwendiges Postulat des hygienischen Selbstschutzes sein. Wegen der für diesen Zweck geeigneten Mittel verweise ich auf die Studien über den Einfluß von Desinfizienten auf das Pm.-Virus (Kapitel III). Am besten geeignet ist wohl das Perhydrol in 1 proz. Lösung; wenn wir auch kaum erwarten dürfen, daß der kurze Kontakt

mit dem Virus während des Spülens oder Gurgelns das Virus sicher vernichtet, so wird vor allem die mechanische Reinigungskraft dieses Mittels sehr erwünscht sein. Auch Mentholpräparate werden in dieser Richtung wirksam sein, da sie abtötende Fähigkeit gegen das Pm.-Virus besitzen, während das vielfach als Mundwasser benutzte Thymol unwirksam gegen den Poliomyelitiserreger ist. Man wird indes bei allen diesen Prozeduren sich vor einem Zuviel sehr hüten müssen, damit nicht durch übertriebene Munddesinfektion Läsionen der Schleimhaut geschaffen werden, die den Eintritt des Virus erleichtern und so die Desinfektion ihren Zweck nicht nur verfehlt, sondern geradezu umkehrt. Ich verweise auf die experimentellen Erfahrungen, nach denen Läsionen der Schleimhaut den Eintritt des Virus erheblich begünstigen.

In diesem Zusammenhang möchte ich noch einmal auf die bisher nur gestreifte Frage zurückkommen, warum Kinder, zumal die des zweiten Lebensjahres, so besonders gern befallen werden. Vielleicht ist an der Ansicht der alten englischen Ärzte, die auch Heine übernommen hat, daß Schwierigkeiten der Dentition in ätiologischem Zusammenhang mit der Kinderlähmung stehen, doch etwas Richtiges. Vielleicht sind es die in dieser Zeit reichlich vorhandenen Schleimhautläsionen, die den Eintritt des Virus erleichtern. Auch an die physiologischerweise größere Durchlässigkeit der kindlichen Schleimhäute für das Virus ist zu denken.

Tunlichste Vermeidung von Schleimhautläsionen ist auch das einzige Ziel derjenigen prophylaktischen Maßnahmen, die den Magen-Darm-Kanal als häufige Eingangspforte betrachten. Verhütung von Diätfehlern ist in dieser Richtung zu fordern. Eine Gefahr durch Nahrungsmittel besteht jedenfalls nicht. Das Wasser ist sicher nicht der Träger des Virus. Allenfalls kann einmal die Milch aus einem infizierten Hause zum Träger des Virus werden (Wickman); sie wird aber heutzutage wohl meist in abgekochtem Zustand genossen. Überängstlichen kann die Versicherung zur Beruhigung dienen, daß schon ein Erwärmen bis auf 60° genügt, um mit Sicherheit das Pm.-Virus zu vernichten.

Die Beantwortung der weiteren Frage, wie die von der Umgebung des Kranken und vom Kranken selbst ausgehende Infektionsgefahr außer durch Isolierungsmaßnahmen nach Möglichkeit auszuschalten ist, muß von den Erfahrungen über die Ausscheidung des Virus ausgehen. Hier müssen wir nun bekennen, daß wir noch nichts Sicheres wissen. Die Erfahrungen beim Affen haben zwar gelehrt, daß das Virus in die Nasen- und Rachenschleimhaut übergeht, und daß somit die Möglichkeit besteht, daß das Virus in den entsprechenden Sekreten erscheint. Einen Beweis dafür besitzen wir aber bis heute nicht. Gerade

wegen dieser Unsicherheit unserer Kenntnisse werden wir aber gut tun, in dieser Richtung lieber etwas zu viel als zu wenig zu handeln. Um meine persönliche Ansicht befragt, würde ich jedenfalls raten, daß zunächst die gesunde Umgebung des Kranken, namentlich seine Pfleger eine besonders sorgfältige Mundpflege üben nach den schon oben gegebenen Prinzipien, da möglicherweise ihr Mund- und Rachensekret Träger des Virus ist. Die Frage, wie lange die Viruszwischenträger oder der Kranke als infektiös zu betrachten sind, ist vorläufig unmöglich zu beantworten.

Die amerikanischen Autoren Osgood und Lukas haben bei einem intrazerebral geimpften Affen die Rachenschleimhaut noch nach 6 Monaten virushaltig gefunden! Also noch zu einer Zeit, wo, wie sie weiter feststellten, das Virus aus dem Zentralnervensystem schon verschwunden war. Wenn diese Feststellung auch für den Menschen zutrifft, so gewinnen wir damit nicht nur ein Verständnis für das Auftreten mancher sogenannter sporadischer Fälle von Kinderlähmung, sondern erkennen gleichzeitig auch die Schwierigkeit, aber auch Notwendigkeit prophylaktischer Maßnahmen im Sinne der eben erörterten sorgfältigen Mundpflege.

Diese Prophylaxe hat sich vor allem auch auf die Ärzte zu erstrecken, die besonders leicht Virusträger werden können. Weiter gilt sie natürlich auch für den Kranken, wo es sich überdies vorsichtshalber empfiehlt, die Darmentleerungen, Erbrochenes und den Harn einer wirksamen Desinfektion zu unterziehen. Als Desinfektionsmittel hat sich hier das Kalium hypermanganicum bewährt, das schon in 2 proz. Lösung das Virus vernichtet und in höher gewählter Konzentration den genannten Materialien zugemischt eine wirksame Desinfektion wohl garantiert. Die Leibwäsche und Bettwäsche des Kranken, vor allem seine Taschentücher (übrigens auch die der Umgebung) sind zu desinfizieren, wobei wegen der großen Thermolabilität des Virus das übliche Kochen der Wäsche vollkommen genügt. Mit besonderer Sorgfalt haben alle die erwähnten prophylaktischen Maßnahmen sich auf die Pfleger der Kranken zu erstrecken.

Es liegen einige Beobachtungen vor, in denen es im Anschluß an das Beziehen einer Wohnung, die von Poliomyelitis-erkrankten bewohnt gewesen war, zu Infektionen kam. In der Hauptsache wird zweifellos der direkte Kontakt mit einem das Virus bei sich tragenden lebenden Menschen den Anlaß zu neuen Infektionen geben. Die Möglichkeit indes, daß das Virus mit dem Mund- oder einem sonstigen Sekret oder Exkret in die Außenwelt gelangt und sich dort dank seiner Widerstandsfähigkeit lange erhält, ist durchaus gegeben. Wickman bringt eine in diesem Sinn sprechende Beobachtung. Im Interesse der Vorsicht wird es sich daher empfehlen, in Fällen wie den geschilderten eine Wohnungsdesinfektion vorzunehmen. Wir haben in einem Versuch das Formalindesinfektionsverfahren auf seine Wirksamkeit geprüft:

Der Desinfektionsversuch wurde mit dem Flüggeschen Breslauer Apparat in der üblichen Weise vorgenommen. Als Raum diente ein Zimmer von der Größe 4,93 : 3,40 : 3,84 m. Das nötige Formalin und Wasser wurden genau nach den Flüggeschen Tabellen berechnet. Das Pm.-Virus wurde in Form eines im Mörtel zerriebenen, im Vakuum getrockneten poliomyelitischen Affenrückenmarks in der Mitte des Zimmers in einer offenen Petrischale auf einem Tisch aufgestellt. Daneben wurden zur Kontrolle der Wirksamkeit des Versuches an Seidenfäden angetrocknete Milzbrandsporen aufgestellt. Die Dauer der Einwirkung des Formaldehyds betrug 7 ½ Stunden. Die Aussaat der den Formalindämpfen ausgesetzten Milzbrandsporen auf Bouillon und Agar ergab kein Wachstum nach 30 tägiger Beobachtung, während die Kontrollfäden nach 24 Stunden prompt ausgekeimt waren. Von einer 5 proz. Aufschwemmung des den Formalindämpfen ausgesetzt gewesenen Rückenmarks wurden 0,5 ccm dem Affen 35 intrazerebral injiziert. Zu gleicher Zeit erhielt der Affe 36 von dem gleichen den Formalindämpfen nicht ausgesetzt gewesenen Virus in der gleichen Weise 0,5 ccm einer 5 proz. Aufschwemmung intrazerebral. Affe 36 erkrankte nach 14 tägigem Inkubationsstadium an Lähmung und verendete am 17. Tage an schwerer allgemeiner Lähmung. Der Affe 35 blieb dauernd gesund.

Es genügt also die übliche Formaldehyddesinfektion, um unter den geschilderten Bedingungen das Virus sicher zu vernichten. Man darf wohl annehmen, daß die modernen Raumdesinfektionsverfahren (Autan-Verfahren, Kaliumpermanganat-Verfahren usw.), in einer dem geschilderten Versuch entsprechend energischen Form angewandt, zur Desinfektion von Wohnräumen, in denen Poliomyelitiskranke untergebracht gewesen sind, ebenfalls genügen.

Soweit also die nach dem Stand unseres heutigen Wissens als erwünscht erkannte private Prophylaxe.

Gesetzliche Maßnahmen. In welcher Richtung ist sie nun durch gesetzliche Maßnahmen zu ergänzen? Für sehr erwünscht und geradezu nötig halte ich die Anzeigepflicht, und zwar in Übereinstimmung mit Ed. Müller als eine nicht nur für die Epidemiezeiten, sondern dauernd und allgemein gültige Bestimmung. Ganz abgesehen von der berechtigten Überlegung, daß wir dadurch unsere Kenntnisse über die Häufigkeit der sporadischen Fälle erheblich mehr und die Aufmerksamkeit der Ärzte auch in Zeiten rege halten, in denen keine größeren Epidemien bestehen, werden wir vor allem die ersten Fälle erkennen, so sofort unsere prophylaktischen Maßnahmen treffen und, wofern diese wirksam sind, in manchen Fällen das Entstehen einer Epidemie verhindern können. Erwünscht wäre es allerdings, wenn wir die Frühdiagnose noch vervollkommneten. In diesem Zusammenhang verdient der Vorschlag Flexners Beachtung, von der diagnostischen Lumbalpunktion im Frühstadium mehr Gebrauch zu machen. In einem bestimmten Falle konnte Flexner durch den Nachweis des vermehrten Zellgehaltes, des gesteigerten Eiweißgehaltes bei gleich-

zeitigem Fehlen von Bakterien eine solche Frühdiagnose ermöglichen helfen, ebenso Frisell.

Im übrigen werden wir mit der Einführung und Durchführung gesetzlicher Maßnahmen recht zurückhaltend sein müssen. An eine zwangsmäßige Isolierung der infektionsgefährlichen Menschen ist natürlich nicht zu denken; es bedarf das wohl nach den obigen Ausführungen keiner weiteren Begründung mehr. Ebensowenig ist Zwangsdesinfektion von Wäsche, Kleidern usw. oder der Wohnung einzuführen. Da wir keine halbwegs sicheren Kenntnisse darüber besitzen, ob die genannten Dinge die Infektion vermitteln können, halte ich wenigstens es für verkehrt, das Publikum mit derartigen Zwangsmaßnahmen zu belästigen und zu beunruhigen. Müller weist mit Recht auf die wirtschaftliche Schädigung hin, die erwerbende Berufe erleiden, wenn sie behördlicherseits im Anschluß an Fälle von Kinderlähmung als Infektionsherde gestempelt werden. Wenn wir auch schließlich von rein hygienischen Gesichtspunkten aus diese Betrachtungsweise außer acht lassen können, so kommt doch gerade der Arzt mit derartigen Fragen in recht enge Berührung, und bei der Unsicherheit unserer Kenntnisse von der Verbreitungsweise der Heine-Medinischen Krankheit müssen wir hier berechnete Rücksichten üben. Nützlich wird es dagegen sein, behördlicherseits in den Häusern, in denen Kinderlähmungsfälle vorgekommen sind, die von uns als zweckmäßig erkannten prophylaktischen Maßnahmen in einer verständlichen, durchführbaren und vor allem taktvollen Form vorzuschlagen. Der von Müller zitierte uniformierte Polizeibeamte, der möglichst auffällig die Maßnahmen ergreift, ist in diesem Zusammenhang in der Tat keine erfreuliche Erscheinung.

Noch in anderer Richtung erwachsen den sanitätspolizeilichen Behörden positive Aufgaben. Schon die Privatärzte sind durch entsprechende Vorschriften zu veranlassen, die Geschwister der an Kinderlähmung erkrankten Kinder vom Schulbesuch fernzuhalten, und zwar — wir empfinden hier wieder die Lückenhaftigkeit unserer Kenntnisse — auf die Dauer einiger Wochen. In Zeiten größerer Epidemien wird man die Schule schließen müssen. Der viel gemachte Einwand, daß dadurch nichts gewonnen sei, weil die Kinder beim Spielen doch zusammenkommen, scheint mir nicht stichhaltig, da erfahrungsgemäß auf den Spielplätzen doch nicht eine solche Durchmischung von Kindern aus den allerverschiedensten Stadtteilen stattfindet wie in der Schule. Jedenfalls hat das von Wickman ausführlich geschilderte Beispiel von Trästena gezeigt, wie günstig der Schulschluß wirken kann. Ebenso sind in Epidemiezeiten die Kinder vom Kirchenbesuch fernzuhalten (Müller); ferner ist die Unsitte abzuschaffen, daß sich die Kinder bei

den Beerdigungen von Kameraden beteiligen, die der Heine - Medinschen Krankheit zum Opfer gefallen sind, weil bei solchen Gelegenheiten Kontakt mit dem betreffenden Haus und mit den Angehörigen des Verstorbenen (Leichenschmaus!) oft unvermeidlich ist. Völlig zu verzichten ist in Epidemiezeiten auch auf öffentliche Impftermine und selbstverständlich auf jede Art von Kinderfesten.

Nicht zuletzt wird es Aufgabe der Behörden sein, die Ärzte mit den als notwendig erkannten Maßnahmen gegen die vielfach wenig bekannte Krankheit in geeigneter Weise vertraut zu machen.

Das ist etwa das, was nach dem heutigen Stand unseres Wissens für die hygienische Bekämpfung der Heine - Medinschen Krankheit anzuraten ist. Erfüllen wir es, so werden wir zwar das Gefühl haben, unsere Pflicht getan zu haben. Ob wir aber das Virus wirklich wirksam treffen, kann nur die praktische Erfahrung lehren.

Schlußbemerkungen.

Der in diesem Buch gemachte Versuch, eine abgerundete Darstellung der Heine - Medinschen Krankheit zu geben, lehrt, wie wenig seine Verwirklichung möglich ist trotz der vielen und bemerkenswerten Fortschritte, die gerade in den letzten Jahren gemacht wurden. Das Beispiel der Poliomyelitis lehrt wieder einmal recht eindringlich, wie neue Kenntnisse den Kreis des noch Unbekannten gewaltig erweitern, indem sie erst den Blick für bis dahin unbekannte Perspektiven öffnen.

Am weitesten ist noch, dank dem Triumvirat Heine - Medin - Wickman, die symptomatologisch-klinische Erforschung gediehen, so daß man sie in gewissem Sinne als vollendet bezeichnen kann. Die Beobachtungen gelegentlich der letzten großen Epidemien haben wenigstens gelehrt, daß hier wohl nichts Wesentliches mehr hinzugefügt werden wird. Eine wichtige Lücke bleibt nur in der Richtung der Frühdiagnose für die klinische Erforschung auszufüllen. Daß hier noch ein Fortschritt möglich ist, dafür bieten besonders die Studien Eduard Müllers (Hinweis auf das starke Schwitzen, die Hyperästhesie, die Leukopenie) Anhaltspunkte.

In gewissem Sinne abgeschlossen ist auch die pathologisch-anatomische Forschung, soweit sie die Feststellung tatsächlicher Läsionen betrifft; es gilt diese Behauptung jedoch nur sehr „in gewissem Sinne“, da jede Verfeinerung der histologischen Untersuchungsmethoden noch Fortschritte ermöglichen kann. Diskussionsfähig und diskussionsbedürftig bleiben trotz der Untersuchungen Wickmans und trotz

der im Experiment gewonnenen Resultate viele Fragen der Pathogenese. Speziell wäre hier eine systematischere Ausnutzung des Tierexperiments sehr erwünscht.

Wie sehr wir trotz der epidemiologischen Forschungen Wickmans noch hinsichtlich vieler Punkte der Epidemiologie im Dunkeln tappen, habe ich mich bemüht, besonders eindringlich darzustellen. Wir wollen nicht hoffen, daß wir noch oft Gelegenheit haben werden, diese Seite der Frage in größerem Umfang zu studieren; zu fürchten ist es aber, und somit dürfen wir auch die Hoffnung aussprechen, daß die Gelegenheit zu ergänzenden Studien schon im Interesse der Prophylaxe gründlich ausgenutzt werden möge, wenn unsere Befürchtung sich verwirklicht.

Der vornehmlichste Sinn und Zweck der vorstehenden Ausführungen sollte der Nachweis sein, daß der neueste Forschungszweig der Heine-Medinschen Krankheit, -die tiexperimentelle Methode, nicht nur berufen ist, die bisherigen Methoden zu ergänzen und zu befruchten, sondern auch wesentliche neue Kenntnisse zu schaffen. Wenn das bisherige tatsächliche Ergebnis der tiexperimentellen Studien kleiner ist, als es der Leser vielleicht erwartet hat, so möge er die Jugend dieser Forschungsrichtung bedenken und weiter die besonderen Umstände berücksichtigen, die wegen der Eigenart des einzigen bisher in Betracht kommenden Versuchstieres solchen Studien eine relativ enge Grenze in der Ausdehnung der Experimente und in der Variation der Versuchsbedingungen gezogen haben. Hier würde es Aufgabe der maßgebenden Behörden sein, die experimentelle Erforschung der „Menschenopfer unerhört“ fordernden Krankheit sachlich so zu unterstützen, daß eventuell auch in therapeutischer Hinsicht — dem bisher dunkelsten Kapitel der Kinderlähmung — ein Erfolg ermöglicht wird. Es unterliegt jedenfalls keinem Zweifel, daß die experimentelle Forschung noch manche bisher ungelöste Fragen zu klären vermag.

Möge deshalb das experimentelle Studium der Heine-Medinschen Krankheit in die Lage versetzt werden, dem nobile officium zu genügen, das ihm aus den vorbildlichen Großtaten der im ersten Kapitel dieses Buches besonders namhaft gemachten Forscher erwächst, die uns mit Hilfe anderer Forschungsmethoden auf die heutige Höhe unserer Erkenntnis gehoben haben. Man wird bei der Lektüre ihrer Arbeiten nicht mit Unrecht an einen Vergleich Goethes erinnert, mit dem er die Empfindungen zu kennzeichnen pflegte, die ihn ergriffen, wenn er sich in die erkenntnistheoretischen Schriften Kants vertiefte: Man habe bei ihrem Studium das Gefühl, als betrete man ein hell erleuchtetes Zimmer.

Literatur.

- Achard und Grenet, Paralyse infantile et lymphocytose arachnoidienne. Rev. neurol. 1903.
- Achard und Levi, Radiographie des Os dans paralysie infantile. Nouv. Iconogr. de la Salp. 1897.
- Alessandrini, Les atrophies musculaires tardives consécutives à la paralysie spinale infantile. Nouv. Iconogr. de la Salp. 1909.
- Andersson, Report of an epidemic of two hundred and seventy-nine cases of acute poliomyelitis. Pediatrics 1910.
- Anderson und Frost, Abortivfälle von Poliomyelitis acuta. Journ. of Americ. Med. Assoc. 4. III. 1911.
- André, Verhandl. des med. Kongr. Bordeaux 1895.
- Archambault und Damaschino, Recherches cliniques et anatomo-pathologiques sur un cas de paralysie spinale de l'enfance au 26. jour de la maladie. Revue mensuelle des maladies de l'enfance 1883.
- Armstrong, A small epidemic of seventeen cases of poliomyelitis. Pediatrics 1910.
- Auerbach, Über gehäuftes Auftreten und über die Ätiologie der Poliomyelitis ant. acut. infant. Jahrb. f. Kinderheilk. 1899, Bd. 50.
- Babes und Varnali, Des myélites infectieuses. Archives des sciences médicales, Bd. I, 1896.
- Babinski und Nageotte, Contribution à l'étude du cytodiagnostics du liquide cephalo-rachidien dans les affections nerveuses. Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. 1901.
- Bailey und Ewing, A contribution to the study of acute ascending (Landrys) paralysis. Journ. of nerv. and ment. dis. 1896.
- Ballet und Dutil, De quelques accidents spinaux déterminés par la présence dans la moelle d'un ancien foyer de myélite infantile. Revue de médecine 1884.
- Ballet, Les myélites infectieuses expérimentales. Leçons de clinique médicale. Paris 1897.
- Barnes und Miller, A case of acute poliomyelitis. Brain, Vol. XXX, 1907.
- Batten, J. C., Paralyse infantile. Ann. de Méd. et Chirurg. infant. VI, 154—160.
- A lecture on acute poliomyelitis and encephalitis. The Lancet II, S. 1677, 1902.
- Batten, Frederick E., The Pathology of infantile paralysis (Acute ant. Pol.). Brain, Part. CVII, p. 376, 1904.
- Bauer, M. A., Lésions des ganglions rachidiens dans un cas de poliomyélite antérieure subaigue de l'adulte (type scapulo-huméral). Soc. de Biol. 27. 11. 1909.
- Lésions des ganglions rachidiens dans un cas de syndrome de Landry. Soc. de Biol. 1910, Bd. 67.

- Baumann, Beiträge zur Kasuistik der Poliomyelitis anterior acuta. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurologie 1905.
- Becker, Beitrag zur Bibliographie und Geschichte der akuten und chronischen epidemischen Kinderlähmung. Diss., Bonn 1910.
- Beneke, Über Poliomyelitis acuta. Münchener med. Wochenschr. 1910, 4.
- Berg, Poliomyelitis anterior as an epidemic disease. Medical Record, Vol. 73, 1908, 1.
- Berliner, Zur Prognose der Poliomyelitis anterior acuta. Wiener klin. Wochenschr. 1909, 21.
- Bezy, Un cas d'encéphalite aiguë et deux cas de poliomyélite antérieure chez les enfants. Arch. méd. de Toulouse 1907.
- Bickel, Ein Fall von akuter Polimoyelitis beim Erwachsenen unter dem Bilde der aufsteigenden Paralyse. Diss., Bonn 1898.
- Bielschowsky, Zur Histologie der Poliomyelitis anterior chronica. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 37, 1—2.
- Bing, Beitrag zur Kenntnis der endogenen Rückenmarksfasern beim Menschen. Arch. f. Psychiatrie, Bd. 39, 1905.
- Bonhoff, Diskussionsbemerkungen im ärztlichen Verein zu Marburg. Münchener med. Wochenschr. 1910, S. 105.
- Zur Ätiologie der Heine-Medinschen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1910, 12.
- Bouchut, De la nature et du traitement des paralysies essentielles de l'enfance. Union médicale 1867, Bd. IV.
- E., Traité des maladies des nouveau-nés des enfants à la mamelle et de la sec. enf. VII. éd. Paris 1878.
- Bradford, Lovett, Brackett, Thomdike, Southerland Osgood, Methods of treatment in infantile paralysis. Boston 1910. Wright and Porter Printing.
- Bramwell, 76 Fälle von Poliomyelitis anterior acuta. Scott. Med. and Surg. Journal, Juni 1908.
- Briegleb, Über die Frage der infektiösen Natur der akuten Poliomyelitis. Diss., Jena 1890.
- Brorström, Akute Kinderlähmung und Influenza. Leipzig 1910.
- Brünniche, Über sogen. essentielle Lähmung bei kleinen Kindern. — Jahrb. f. Kinderkrankheiten, Bd. 36.
- Buccelli, Paralisi spinale e cerebrale infantile a forma epidemica. Policlinico 1897, 12.
- Bülow-Hansen und Harbitz, Beiträge zur Lehre der akuten Poliomyelitis. Zieglers Beiträge, Bd. 25, 1899.
- Buss, Ein seltener Fall von atrophischer Spinallähmung (Poliomyelitis ant. chron. adult.) mit Übergang in akute Bulbärmyelitis. Berliner klin. Wochenschr. 1887, 28.
- Buzzard, A clinical lecture on cases illustrating the infective origin of infantile paralysis. Lancet, Nr. 4360, 1898.
- Certain acute infective or toxic conditions of the nervous system. Lancet 1907.
- Cadwalader, Williams B., Ac. Ant. Pol. A Pathological Study of Three Cases. Lancet L, p. 482.
- Calabrese, Identité des paralysies cérébrales et spinales infantiles. Congrès de la Société italienne de Médecine interne 28.—31. 10. 1902, Rom.
- Contributo allo studio della paralisi infantile. Riforma Medica, Bd. 19, 1903.

- Camus und Sézary, Poliomyélite antérieure aigue de l'adolescence à topographie radiculaire. *Rev. neurol.* 1907.
- Canestrini, Über neue Symptome bei der Heine-Medinschen Erkrankung. *Jahrb. f. Psych. und Neurol.*, Bd. XXXI.
- Carganico, Ein Fall von Paralysis infant. spin. *Deutsche Klinik* 1864.
- Carles, Sur quelques cas de scoliose liée à l'existence de la paralysie infantile. *Rev. d'orthop.* 1909.
- Sur quelques cas de paralysie des muscles de la paroi abdominale au cours de la poliomyélite antérieure aigue. *Gaz. hebdomadaire des Soc. méd. de Bordeaux* 1908.
- Cassirer, Über metastatische Abszesse im Zentralnervensystem. *Archiv f. Psych.*, Bd. 36, 1902.
- Fall von abgelaufener Poliomyelitis und Muskelatrophie. *Neurol. Zentralbl.* 1898.
- Neuere Erfahrungen über die akute Kinderlähmung. *Berliner klin. Wochenschr.* 1910, 50.
- Caverly, History of an epidemic of acute disease of unusual type. *Medical Record* 1894.
- Notes of an epidemic of acute anterior poliomyelitis. *The Journ. Americ. med. Assoc.* 1896, 26.
- Ceni, La formazioni di cavita medollari in un caso di poliomyelitis ant. acuta. *Riv. sper. di Fren.*, Vol. 30, 1904.
- Cestan, Tremblement héréditaire et atrophie musculaire tardive chez un malade porteur d'un foyer ancien de paralysie infantile. *Progrès méd.*
- Cestan und Huet, Contribution clinique à l'étude de la topographie des 1899. atrophies musculaires myélopathiques. *Nouv. Iconogr. de la Salp.* 1902.
- Cestano - Savini und Savini, Zur Kenntnis der pathologischen Anatomie und der Pathogenese eines unter dem Bilde der aufsteigenden Landry'schen Paralyse verlaufenden Falles von Poliomyelitis beim Kinde. *Arch. f. Psych.* 1909.
- Chapin, Epidemic paralysis in children. *The Journ. of the Americ. med. Assoc.* 1900, 1. Dez.
- Charcot et Joffroy, Cas de paralysie infantile spinale avec lésions des cornes antérieures de la moelle épinière. *Arch. de phys. normale et pathologique* 1871, Bd. 3.
- Charcot, S. M., Leçon sur les maladies du système nerveux. Publ. par Bourneville. II. éd. Paris 1877, Tome II.
- Clopatt, Über einen Fall von Poliomyelitis anterior acuta mit oculo-pupillären Symptomen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1905, 38.
- Coldewin, Olav, En epidemi of pol. ant. ac. Hosten 1903. *Tidskrift d. f. norske lægeforening* 1906, N. F. Jahrg. 26, S. 62.
- Collins, The epidemiology of poliomyelitis. *Journ. of the Americ. med. Assoc.*, Vol. 54, 1910, 24.
- Collins and Romeiser, An Analysis of Five Hundred Cases of Spinal Infantile Paralysis. *Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, Vol. L, Nr. 22, p. 1766.
- A Study of Three Cases of Acute Ant. Pol. Occurring in the Recent Epidemic in New York City. *Medical Record*, Vol. 74, p. 248. (Sitzungsbericht.)
- Concetti, Rapport sur les méningites aiguës non tuberculeuses chez les enfants. XIII. *Internat. med. Kongreß* 1900.

- Cordier, Relation d'une épidémie de paralysie atrophique de l'enfance. Lyon médical. 1888.
- Cornil, Paralysie infantile. Compt. rend. des séances et mémoires de la Soc. de Biologie 1863, Nov.
- Coulter, Additional observations on acute poliomyelitis. Pediatrics 1910.
- Courmont et Bonne, Archives de neurologie, T. VIII, 1899.
- Crouzon, Return of paraplegia in a case of old infantile paralysis. Rev. of Neurol. and Psych. 1907.
- Cruchet, Sur un cas de paralysie infantile à forme monoplégique brachiale. Arch. gén. de méd. 1905.
- Etude critique sur les rapports de la méningite cérébrospinale et de la paralysie infantile. Journ. méd. franç. 1910.
- Dahm, Diskussionsbemerkungen im Duisburger Ärzte-Verein. 26. 11. 1909. Münchener med. Wochenschr. 1909, 49.
- Dauber, Zur Lehre von der Poliomyelitis anterior acuta. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde, Bd. IV, 1893.
- Dejerine, Note sur deux cas de paralysie infantile. Le Progrès méd. 1878.
- et Huet, Contribution à l'étude de la paralysie atrophique de l'enfance à forme hémiplegique. Archives de physiologie 1888.
- Dercum, Journ. of nerv. and. ment. dis. 1900.
- Dethloff, Om poliomyelitismikroben. (Nogle bemerkninger ianledning af Diskussionen i Medicinsk selskab. Kristiania.) Norsk. Magaz. for Laegevidenskaben 1906, Nr. 3, S. 361.
- Duchenne fils, De la paralysie atrophique graisseuse de l'enfance. Arch. génér. de Méd. 1864, Juillet, Août, Oct.
- de Boulogne, De l'électrisation localisée. Paris 1855 und 1870. III. éd.
- Dupré und Huet, Paralysie spinale infantile localisée aux muscles du groupe radiculaire supérieure de plexus brachial. Rev. neurol. 1902.
- Duquenois, Sur une forme à début douloureux de la paralysie infantile, Dissertation, Lille 1898.
- Dutil und Ballet, De la paralysie ascendante de Landry. Sem. méd. 1895.
- Eckert, Über das akute Stadium der epidemischen Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1911, 3.
- Edinger, Vom Bau und einigen Erkrankungen des Nervensystems. Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1910, Heft. 5.
- Edwards, Contribution à l'étude de la paralysie spinale aigue de l'adulte et de sa nature. Thèse de Paris 1898.
- Eichberg, A case acute ascending paralysis; rapidity fatal issue. Med. Record N. Y. 1891.
- Eichelberg, Über spinale Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1910, 3.
- Eisenlohr, Über akute Bulbär- und Ponsaffektionen. Arch. f. Psychiatrie 1879.
- Zur Pathologie und patholog. Anatomie der spinalen Kinderlähmung. Deutsches Archiv f. klinische Med., Bd. 26. 1880, S. 557.
- Poliomyelitis anter. subacut. cervicalis circumscripta beim Erwachsenen. Neurol. Zentralbl.-I. Jahrg. 1892, S. 409.
- Zur Lehre von der akuten spinalen Paralyse. Arch. f. Psychiatrie, Bd. 5, 1875.
- Ellermann, Über den Befund von Rhizopoden bei zwei Fällen von Pol. ac. Zentralbl. f. Bakteriologie Bd. 40 (Orig.), Heft 5, S. 648.

- Ellermann. Ej eudommelige Celler i Spinalvasken ved et Tilfaelde af Pol. ac. Hosp. Tid. 1905, 47, S. 1134.
- Engel, Fr., Bakteriologisches Ergebnis einer Lumbalpunktion bei Poliomyelitis ant. Prag. med. Wochenschr. 1900, 22.
- Erb, W., Über akute Spinallähmung bei Erwachsenen und über verwandte spinale Erkrankungen. Arch. f. Psych. und Nervenkrankheiten, V. Bd. 1875, S. 758.
- Über Modifikationen der partiellen Entartungsreaktion und über das Vorkommen der chron. atroph. Spinallähmung beim Kinde. Neurol. Zentralbl. 1883, Nr. 8, S. 169.
- Zur Lehre von den Unfallserkrankungen des Rückenmarks. Über Poliomyelitis ant. chron. nach Trauma. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde, Bd. XI, S. 122.
- Poliomyelitis acuta superior. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
- Eshner, A possible second attack of acute anterior poliomyelitis in the same patient. Med. Record 1910, 13.
- Flexner und Lewis, The transmission of acute poliomyelitis to monkeys. Journ. of the Americ. med. Ass., Vol. LIII, 1909, 20; 13. 11. 1909.
- Dieselben, The transmission of acute poliomyelitis to monkeys. Journ. of the Americ. med. Ass., Vol. LIII, 1909, 23; 4. 12. 1909.
- Dieselben, The nature of the virus of epidemic poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. Ass., Vol. LIII, 1909, 25; 18. 12. 1909.
- Dieselben, Über experimentell erzeugte akute Poliomyelitis bei Affen und die Natur ihres Erregers. Münchener med. Wochenschr. 1910, 2.
- Dieselben, Epidemic poliomyelitis in monkeys. Journ. of the Americ. Ass. 1. 1. 1910.
- Dieselben, Epidemic poliomyelitis in monkeys. A mode of spontaneous infection. Journ. of the Americ. med. Ass. 12. 2. 1910.
- Dieselben, Experimental epidemic poliomyelitis in monkeys. Journ. of the Americ. med. Ass. 2. 4. 1910. Nr. 14, Bd. 54.
- Dieselben, Experimental epidemic poliomyelitis in monkeys. Journ. of experimental medicine, Bd. XII, 1910, 2.
- Dieselben, Experimental epidemic poliomyelitis in monkeys. Journ. of the Americ. med. Assoc., Bd. 54, Nr. 22.
- Dieselben, Experimental epidemic poliomyelitis in monkeys. Journ. of the Americ. med. Assoc., Bd. 55, 1910.
- Flexner und Clark, Experimental poliomyelitis in monkeys Journ. of the Americ. med. Assoc., Vol. 56, Nr. 7; 18. II. 1911.
- Flexner, The Contribution of experimental to human Poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. Assoc. 24. 9. 1910.
- Foerster, Ein Fall von Poliomyelitis im obersten Halsmark. Allgem. med. Zentralzeitung 1902.
- Zur Symptomatologie der Poliomyelitis anterior acuta. Berl. klin. Wochenschr. 1909, 49.
- Forssner und Sjövall, Über die Poliomyelitis acuta samt einem Beitrag zur Neuronophagiefrage. Zeitschr. f. klin. Medizin 1907.
- Frey, Über temporäre Lähmungen usw. Berliner klin. Wochenschr. 1874, 1—3.
- Friedländer, Über Verkalkung der Ganglienzellen. Virchows Arch., Bd. 88, 1882.

- Frissell, Poliomyelitis anterior epidemica. Journ. of the Americ. Med. Assoc. 4. III. 1911.
- Fraenkel, A., Demonstration von mikroskopischen Präparaten eines Falles von spinaler Kinderlähmung. Verein für innere Medizin in Berlin, 19. 11. 1906, Deutsche med. Wochenschr. 1907, 2.
- v. Frankl-Hochwart, Über die gegenwärtige Poliomyelitis-epidemie in Wien. Münchener med. Wochenschr. 1908, 49.
- Friedjung, Zur Kenntnis der Poliomyelitis anterior acuta. Wiener med. Wochenschr. 1909, 39.
- Fürntratt, Über Poliomyelitis-epidemien mit besonderer Berücksichtigung der diesjährigen Epidemie in Steiermark. Das österreichische Sanitätswesen, Jahrg. XXI, 1909, Beil. zu Nr. 49, S. 79.
- Gasters, Vorläufige Mitteilung über anscheinend epidemisches Auftreten von Poliomyelitis anterior, der sog. Heine-Medinischen Krankheit. Zeitschr. f. Med.-Beamte 1909, 17.
- Geirsvold, Epidemisk „poliomyelit“. Bacteriologiske undersøgelser. Norsk Magazin for Laegevidenskaben. 1905, Dez., S. 1280.
- Gibney und Wallace, The recent epidemic of poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. Ass., Vol. XLIX, 1907, 25.
- van Gehuchten, Pol. ou Polynévrite. Un cas de paralysie segmentaire. Annales de la Soc. belge de Neurol. 1899, Nr. 6.
- La poliomyélite antérieure aigue de l'adulte. — Arch. de neurol. 1903, XVI, S. 331. (Sitzungsbericht.)
- Cas de poliomyélite antérieure aigue de l'adulte. Nevraxe 1904.
- Gilbert et Lion, Les paralysies produites par le bacille d'Escherich. C. R. de la Biol. 1892.
- Goldscheider, Über Poliomyelitis anterior. Verein für innere Medizin zu Berlin 2. I. 1893 und 23. I. 1893. Berliner klin. Wochenschr. 1893, 16 u. 30.
- Über Poliomyelitis. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XXIII, 1893.
- Goldscheider und Brasch, Poliomyelitis. Handb. d. path. Anatomie des Nervensystems. Berlin 1903.
- Gombault, Notes sur un cas de paralysie spin. de l'adulte suivi d'autopsie. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1873.
- Gossage, The etiology of infantile paralysis. The Americ. Journ. of the med. Sciences 1902, S. 789.
- Gowers, W. R., A manual of diseases of the nervous system. Second edit. Vol. I. London 1892.
- A case of anterior poliomyelitis and multiple neuritis. The clinical Society's transactions. Ref. in Archives de neurologie. Tome XXV, 1893, S. 141.
- Grawitz, Ein Fall von Poliomyelitis acuta bei einer Erwachsenen. Berliner klin. Wochenschr. 1896, 12.
- Grober, Zu der rheinisch-westfälischen Epidemie von spinaler Kinderlähmung. Med. Klinik 1909, 47.
- Die akute epidemische Kinderlähmung. Fortschritte der deutschen Klinik 1910.
- Guinon et Rist, Deux cas de poliomyélite antérieure aigue sans réaction méningée cytologique chez un frère et une soeur. Compt. rend. de la Société des hôpit. de Paris. 1903.
- Gumpertz, Über einen ungewöhnlichen Fall von Poliomyelitis anterior

- acuta adutorum auf infektiöser Grundlage. Berliner klin. Wochenschr. 1900, 16.
- Hagenbach, Über Poliomyelitisepidemien in der Schweiz. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte, Jahrg. 40. Heft 33—36.
- Harbitz, F., Poliomyelitis-Epidemien. — Tidsskrift f. d. norsk. lægeforening. N. F. 1906, Jahrg. 16, S. 82.
- Harbitz und Scheel, Pathol.-anat. Untersuchungen über akute Poliomyelitis und verwandte Krankheiten von den Epidemien in Norwegen 1903—1906. Christiania 1907.
- Dieselben, Akute Poliomyelitis und verwandte Krankheiten. Pathologisch-anat. Untersuchungen aus den Epidemien in Norwegen 1903 bis 1906. Deutsche med. Wochenschr. 1907, 48.
- Dieselben, Epidemic acute Poliomyelitis in Norway in the years 1903 to 1906. Journ. of the Americ. med. Assoc. 1907, Nr. 17. Vol. XLIX.
- Dieselben, The microbe of poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. Assoc. 1908, 4, Vol. L.
- Heine, J., Beobachtungen über Lähmungszustände der unteren Extremitäten und deren Behandlung. Stuttgart 1840.
- Spinale Kinderlähmung. 2. Aufl. Stuttgart 1860.
- Higier, Zur Klinik der Schweißanomalien bei Poliomyelitis ant. (Kinderlähmung) u. post. (Herpes zoster). Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1901, Bd. XX.
- Hlava, Poliomyelitis anterior acuta partialiter haemorrhagica. Zit. nach Jagic, Wiener med. Wochenschr. 1899.
- Hochhaus, Über Poliomyelitis acuta. Münchener med. Wochenschr. 1909, 46.
- Hoche, Über spinale Kinderlähmung. Arch. f. öffentliche Gesundheitspflege in Elsaß-Lothringen 1902, XXII, S. 97.
- Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks. Arch. f. Psychiatrie, Bd. 32.
- Hoffmann, Zerebrale und spinale Kinderlähmung bei Geschwistern. Münchener med. Wochenschr. 1904, 50.
- Zur Kenntnis der syphilitischen akuten und chronischen atrophischen Spinallähmung. Neurolog. Zentralbl. 1909.
- Über eine Epidemie von Poliomyelitis ant. ac. in der Umgebung Heidelbergs im Sommer und Herbst 1908 und bemerkenswerte Beobachtungen aus früheren Jahren. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1909,
- Högyes, Lyssa. Spezielle Pathologie und Therapie v. Nothnagel, Bd. V. Wien 1897.
- Hohmann, Zur Behandlung des Frühstadiums der Poliomyelitis anterior acuta. Münchener med. Wochenschr. 1909.
- Holt, Emmet and Bartlett, The Epidemiology of acute Poliomyelitis, a Study of thirty-five Epidemics. The Americ. Journ. of med. sciences, May 1908.
- Holt, Some clinical features of epidemic poliomyelitis. Arch. of Pediatrics 1910.
- Homen, De l'action du streptocoque et de ses toxines sur les nerfs, les ganglions spinaux et la moelle épinière. Compt. rend. de la Soc. de biologie 1896, Tome III, 10. série, S. 518.
- Homen und Laitinen, Die Wirkung einiger Bakterien und ihrer Toxine auf periphere Nerven, Spinalganglien und das Rückenmark. Zieglers Beiträge, Bd. 25, 1899.

- Huet, Un cas de paralysie spinale infantile avec participation du nerf recurrent. *Rev. neurol.* 1900.
- Huismans, Über die Poliomyelitis ant. ac. *Deutsche Ärzteztg.*, Heft 22, 15. Nov. 1909.
- Ibrahim und Herrmann, Über Bauchmuskellähmung bei Poliomyelitis anterior acuta im Kindesalter. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.* 1905.
- Immermann, Über Poliomyelitis anterior acuta und Landry'sche Paralyse. *Neurologisches Zentralbl.* 1885.
- Jagic, Zur Kenntnis der ak. Pol. der Erwachsenen. *Wien. med. Wochenschr.* 1899, 9. u. 11.
- Jendrassik et Marie, Contribution à l'étude de l'hémiatrophie cérébrale par sclérose lobaire. *Arch. de physiol.*, Bd. III.
- Joest und Degen, Untersuchungen über die pathologische Histologie, Pathogenese und postmortale Diagnose der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarkserkrankung (Bornaschen Krankheit) der Pferde. *Zeitschr. f. Infekt.-Krankh. und Hygiene der Haustiere*, Bd. IX.
- Jörg, Über die Verkrümmungen des menschlichen Körpers und eine rationelle Heilart derselben. *Leipzig* 1810, S. 85.
- Jogichess, Zur Epidemiologie der Poliomyelitis acuta anterior. *Münchener med. Wochenschr.*, 1910, S. 2048.
- Johannessen, Bemerkninger om Poliomyelitis anterior acuta. *Norsk Mag. for Laegevidenskaben* XVI, S. 299, 1901.
- Johnson und Clarke, On a remarkable case of extreme muscular atrophy etc. *Med. chir. transactions*, Tome 51, London 1868.
- Jones, Infantile paralysis as observed in health district Nr. 15 during 1909. Boston, Wright and Porter Printing Co., 1910.
- Kadyi, Über die Blutgefäße des menschlichen Rückenmarks. *Lemberg* 1889.
- v. Kahlden, Über Entzündung und Atrophie der Vorderhörner des Rückenmarks. *Zieglers Beiträge* Bd. XIII, 1893, S. 113.
- Neuere Arbeiten über Poliomyelitis anterior acuta. *Zentralbl. f. allgem. Path. u. path. Anatomie* 1894, Bd. 5.
- Über Entzündung und Atrophie der Vorderhörner des Rückenmarks. *Verhandl. des Kongresses f. innere Medizin* 1901.
- Kaiserliches Gesundheitsamt, Ratschläge an Ärzte für die Bekämpfung der akuten epidemischen Kinderlähmung (Poliomyelitis acuta infantum). *Berlin* 1910.
- Kalischer, Über Teleangiektasien mit unilateraler Hypertrophie und über Knochenverlängerung bei spinaler Kinderlähmung. *Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurologie* 1899.
- Kawka, Beitrag zur pathologischen Anatomie der spinalen Kinderlähmung. *Inaug.-Diss.*, Halle 1889.
- Kennedy, Recherches sur quelques formes de paralysie, qui se manifestent chez les enfants. *Arch. génér. de Méd.* 4. série Tome XXIII, 1850, S. 311.
- On some of the forms of paralysis which occur in early life. *Dublin quarterly Journ.* IX, 1850 u. ibidem XXII, 1861.
- Kerr, The infectioness and contagiosity of acute poliomyelitis. *New York State Journ. med.* 1909.
- Key und Retzius, Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. *Stockholm* 1875-76.
- Knoepfelmacher, Experimentelle Übertragung der Poliomyelitis anterior acuta auf Affen. *Med. Klinik* 1909, 44.

- Koplik, Akute Poliomyelitis (an epidemy). Arch. of Pediatr., May 1909.
- Kramer, Die spinale Kinderlähmung. Med. Klinik 1909, 52.
- Kraus, Über das Virus der Poliomyelitis acuta, zugleich ein Beitrag zur Frage der Schutzimpfung. Wiener klin. Wochenschr. 1910, 7.
- Über filtrierbares Virus und über das Wesen der Poliomyelitis acuta. Med. Klinik 1910, 12.
- Experimentelle Beiträge zur Frage der Schutzimpfung bei Poliomyelitis acuta. Zeitschr. für Immunitätsforschung Bd. IX, 2.
- Krause, P., Zur Kenntnis der westfälischen Epidemie von akuter Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1909, 42.
- Kurze Mitteilung über die rheinisch-westfälische Epidemie von akuter Kinderlähmung. Verhandl. des Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden 1910.
- Krause und Meinicke, Zur Ätiologie der akuten epidemischen Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1909, 42.
- Dieselben, Zur Ätiologie der akuten epidemischen Kinderlähmung. II. Mitteilung. Deutsche med. Wochenschr. 1910, 14.
- Laborde, De la paralysie (dite essentielle) de l'enfance. Thèse Paris 1864.
- Lamy, Sur un cas d'encéphalite corticale et de poliomyélite antérieure associées. Revue neurol. 1894.
- Sur les lésions médullaires expérimentales produites par les embolies aseptiques. Archives de physiologie normale et pathologique 1895 und 1897.
- Landsteiner, K. k. Gesellschaft der Wiener Ärzte. 18. 12. 1908.
- Bemerkungen zu der Mitteilung von P. Krause und E. Meinicke: Zur Ätiologie der akuten epidemischen Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1909, S. 1975.
- Technik der Untersuchungen über Poliomyelitis acuta. I. Ergänzungsband des Handbuchs der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. G. Fischer, Jena 1911.
- Landsteiner und Levaditi, La transmission de la paralysie infantile aux singes. C. R. de la Soc. de Biol. 27. 11. 1909.
- Dieselben, La paralysie infantile expérimentale. C. R. de la Soc. de Biol. 18. XII. 1909.
- Dieselben, La paralysie infantile expérimentale. Ibidem 3. 1. 1910.
- Dieselben, La paralysie infantile expérimentale. Ibidem 10. 1. 1910.
- Dieselben, La paralysie infantile expérimentale. Ibidem 19. 2. 1910.
- Dieselben, La paralysie infantile expérimentale. Ibidem 5. 3. 1910.
- Dieselben, Etude expérimentale de la Poliomyélite aiguë (Maladie de Heine-Medin). Annales de l'Institut Pasteur 1910, 11.
- Landsteiner und Popper, Übertragung der Poliomyelitis anterior acuta auf Affen. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. II.
- Landsteiner und Prasek, Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. II. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. IV, 1910.
- Landsteiner, Diskussionsbemerkungen auf der IV. Tagung der Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. 47, Referate.
- Langermann, Über das Vorkommen von epidemischer Kinderlähmung im Kreise Gießen. Korrespondenzbl. d. ärztl. Vereine des Großherzogtums Hessen 1909, 12.
- Lasch, Zur Epidemiologie der Poliomyelitis anterior acuta. Der Amtsarzt 1909, 11.

- Lebrede y Recio, Poliomyelitis anterior aguda epidemica. Epidemia de Cuba 1909, Sanidad y beneficencia. 1910.
- Leegaard, Om poliomyelit med demonstration of mikroskopiske præparater. Forhandl. paadet 3 norske laegemode i Bergen. August 1889 S. 73.
- Beretning om en epidemi of Poliomyelitis anterior acuta i Bratsberg amt aar 1899. Norsk. Mag. for Laegevid. XVI, S. 377, 1901.
- Etgammelt aktstykke Pol. in Norway at 1868. Norsk. Mag. for Laegevidensk. Nov. 1907.
- Kliniske og epidemiologiske undersøgelser over den akute poliomyelit i Norge Videnskebs Lelskabets. Strifter Christiania 1909.
- Lhermitte, De la multiplicité des lésions et des symptomes de la soi-disant poliomyélite antérieure aigue épidémique. Semaine Médicale 1909, 47.
- Leiner und v. Wiesner, Diskussionsbemerkungen zum Vortrage des Herrn Zappert: Poliomyelitiserkrankungen in Wien. Gesellschaft f. innere Med. und Kinderheilk. zu Wien (Pädiatr. Sekt.) 18. 11. 1909. Berl. klin. Wochenschr. 1909, 51.
- Dieselben, Experimentelle Untersuchungen über Poliomyelitis acuta inferior. Wiener klin. Wochenschr. 1909, 49; 1910, 3, 9 u. 22.
- Dieselben, Experimentelle Untersuchungen über Poliomyelitis acuta. Wiener med. Wochenschr. 1910, 42.
- Lentz und Huntemüller, Über akute epidemische Kinderlähmung. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 47, 1910, Ref.
- Dieselben, Experimentelle Poliomyelitis. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 56, 3, 1910.
- Dieselben, Diskussionsbemerkungen bei der Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 47, Ref.
- Léri et Wilson, Un cas de poliomyélite antérieure aigue de l'adulte avec lésions médullaires en foyers. Nouvelle Iconographie de la Salp. 1904.
- Levaditi und Landsteiner, Recherches sur la paralysie infantile expérimentale. C. R. de la Soc. de Biol. 3. 1. 1910.
- Levaditi, Essais de culture du parasite de la paralysie infantile. Presse méd. 1910, 6.
- Levaditi und Stanesco, Paralysie faciale provoquée chez le singe par le virus de la poliomyélite aigue. C. R. de la Soc. de Biol. 12. 2. 1910.
- Dieselben, Lésions nerveuses et atrophie musculaire chez les singes atteintes de paralysie infantile. Ebenda 16. 4. 1910.
- Levaditi und Landsteiner, Action exercée par le thymol, le permanganate de potasse et l'eau oxygénée sur le virus de la poliomyélite aigue. Ebenda 30. 4. 10.
- Levaditi, L'étude expérimentale de la poliomyélite aigue. Presse méd. 1910, 33 et 41.
- Leyden, Beiträge zur pathologischen Anatomie der atrophischen Lähmung der Kinder und Erwachsenen. Arch. f. Psychiatrie 1876.
- Über Poliomyelitis und Neuritis. III. Kongreß f. innere Medizin. Berl. klin. Wochenschr. 1884, 20.
- v. Leyden und Goldscheider, Spez. Pathologie und Therapie v. Nothnagel X, 2.
- v. Leyden und Redlich, Myelitis acuta. Referate. Kongreß für innere Medizin, Berlin 1901.
- Lindner und Mally, Zur Poliomyelitisepidemie in Ober-Österreich. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1910, 38.

- Löcker, Die Poliomyelitisepidemie im österreichischen Landbezirke Steyr. Das österreichische Sanitätswesen, Jg. XXI, 1909. Beilage zu Nr. 49, S. 71.
- Loof und Dethloff, To tilfælde af poliomyelitis ant. ac. hos børn. Lumbalpunktion. Bakteriologisk. Undersøgelse af spinalvædsken. Medicinisk Rev. 1901.
- Lövegren, Bidrag till Kännedomen om Poliomyelitis anterior acuta och nära stående sjukdomsformer. Compt. rend. Congrès Helsingfors 1908, p. 48.
- Zur Kenntnis der Pol. ant. ac. und subac. s. chron. Jahrb. f. Kinderheilk. und psych. Erzieh. 1905, Bd. 61, H. 2.
- Lovett, A Study of an. Pol. with an Analysis of 647 cases, from the childrens Hospital Boston. Medical Record, vol. 73, p. 1098 (Sitzungsbericht).
- Occurrence of Infantile Paralysis in Massachusetts in 1907. Boston Med. and Surg. Journ. 1908, July 20.
- Infantile Paralysis. The Journ. of the Americ. med. Ass. 1908, Nr. 20.
- The occurrence of ant. Pol. in Massachusetts in 1907. Medical Record 1908, vol. 74, p. 779 (Sitzungsbericht).
- The occurrence of infantile paralysis in Massachusetts. Boston 1910. Wright and Porter Printing Co.
- Lovett and Emerson, The occurrence of infantile paralysis in Massachusetts in 1908. Boston Medical and Surgical Journ. for July 12, 1909.
- Lovett and Lucas, A study of six hundred and thirty-five cases of infantile paralysis. Journ. of Americ. med. Assoc. 1908.
- Lucas, The diagnosis of infantile paralysis in the prodromal and early acute state etc. Ibidem.
- Lundgreen, Om den s. k. akuta barnförnämningen i Växjö provinsial läkaredistrikt år 1905. Hygiea N. F., II. Jahrg., 6, S. 1089. 1906.
- Machol, Die chirurgisch-orthopädische Behandlung der spinalen Kinderlähmung. Münchener med. Wochenschr. 1910.
- Mac Kenzie, Epidemic Poliomyelitis with a report of ten cases. Med. Record 1902, vol. 62, S. 523.
- Macphail, A preliminary note on an epidemic of paralysis in children. Brit. med. Journ., Dec. 1894.
- Marburg, Zur Pathologie der Poliomyelitis acuta. Wien. klin. Rundschau 1909, 47.
- Marchand, Über einen Fall von akuter Poliomyelitis bei einem Erwachsenen. Münchener med. Wochenschr. 1910.
- Marie, Pierre, Hémiplégie cérébrale infantile et maladies infectieuses. Progrès méd. 1885.
- Leçons sur les maladies de la moelle. Paris 1892.
- La paraplégie cérébrale infantile. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris 1902.
- Sur la coincidence, chez un même malade de la paraplégie cérébrale infantile et de la paralysie spinale infantile. Bull. et mém. de la Soc. des Hôp. de Paris 1902.
- Marie und Marinesco, Sur un cas de paralysie de Landry avec constatation dans les centres nerveux de lésions poliomyélitiques liées à la présence d'un microbe. — Sem. méd. 1895.
- Marinesco, Contribution à l'étude de la névrite ascendante. Presse méd. 1898.

- Marinesco, Beitrag zur Lehre von der infantilen Hemiplegie. Deutsche med. Wochenschr. 1902, 16.
- De la transmission du virus de la poliomyélite par le nerf périphérique et ses rapports avec les infections ascendantes. C. R. de la Soc. de Biol. 25. II. 1911.
- Martius, Über spinale Kinderlähmung. Ärztl. Verein Rostock ref. München med. Wochenschr. 1910, 15.
- Matthes, Sektionsbefund bei einer frischen spinalen Kinderlähmung. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1898, Bd. 13.
- Mc Clanahan, A brief report of the Nebraska epidemic of poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. Assoc., Vol. 55, 1910, 14.
- Medin, Über eine Epidemie von spinaler Kinderlähmung. X. Internat. med. Kongreß, Berlin 1890.
- Om den infantile paralsien. Nord. med. arkiv, 28. Bd., 1896, 1.
- L'état aigu de la paralysie infantile. Arch. de méd. des enfants 1898, Mai. Juni.
- Meinicke, Zur Ätiologie der akuten epidemischen Kinderlähmung. Rheinisch-westfälische Gesellschaft für innere Medizin und Nervenheilk. 14. 11. 1909. Münchener med. Wochenschr. 1910, 1.
- Experimentelle Untersuchungen über akute epidemische Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1910, 15.
- Praktische Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen über akute epidemische Kinderlähmung. Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1910.
- Meyer, M., Die Elektrizität in ihrer Anwendung auf die praktische Medizin. Berlin 1861. II. Aufl. S. 207.
- Middleton, Glasgow med. Journ., Juni 1894, zit. nach Goldscheider.
- Mitchell, Poliomyelitis in the adult. Involving all Four Extremities. The Journ. of nerv. and mental disease 1903, p. 489 (Sitzungsbericht).
- Möbius, Schmidts Jahrbücher 1884.
- Mönckeberg, Anatomischer Befund eines Falles von „Landry'schem Symptomenkomplex“. Münchener med. Wochenschr. 1903, 45.
- Money, The spinal cord of a recent and on old case of infantile palsy. Transactions of the pathological Society of London, Vol. 35, 1884.
- Mott, Microscopical examination of the spinal cord, perifical nerves and muscles in a case of acute poliomyelitis. Arch. of neurologie 1899.
- Müller, Franz, Die akute atrophische spinale Lähmung der Erwachsenen (Poliomyelitis acuta anterior). Wien 1890.
- Müller, Ed. Über die Frühstadien der spinalen Kinderlähmung. Münchener med. Wochenschr. 1909, 48.
- Die spinale Kinderlähmung. Berlin, Julius Springer, 1910.
- Über die epidemische Poliomyelitis. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 53.
- Nannestad, Beretning om en epidemi of Pol. ant. ac. i Hvaler laege-distrikt sommeren 1904. Norsk. Magaz. f. Laegevidensk., 3 R. IV, 409—424, 1906.
- Negri, Zitiert nach Wickman.
- Netter, Fréquence insolite des Poliomyélites en France pendant l'été et l'automne 1909. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 12. 11., 19. 11., 26. 11. 1909.
- Unicité vraisemblable de la poliomyélite épidémique et de la paralysie

- infantile spinale Bull. et Mém. de la Soc. de méd. des Hôp. de Paris, 10. 12. 1909, 31. 12. 1909.
- Netter et Levaditi, Action microbicide exercée par le sérum des malades atteints de paralysie infantile sur le virus de la poliomyélite aigue. C. R. de la Soc. de Biol., 9. 4. 1910.
- Dieselben, Action microbicide exercée sur le virus de la poliomyélite aigue par les sérums des sujets antérieurement atteints de paralysie infantile. Ebenda 21. 5. 1910.
- Netter, Apparition sous forme épidémique de la paralysie infantile à Paris et sa banlieue en 1909. Bull. de l'Académie de médecine 31. 5. 10.
- Méningites bénignes d'allure épidémique. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 21. 10. 1910.
- Paralysies infantiles à début méningitiques. Formes méningitiques de la maladie de Heine-Medin. Ebenda 18. 11. 1910.
- Netter und Tinel, Des modes de début de la poliomyélite aigue et en particulier de ses formes méningitiques. Association française de pédiatrie. Congrès de 1910.
- Neurath, Ein Fall von infantiler Hemiplegie mit poliomyelitischer Lähmung des zweiten Beins. Wiener med. Presse 1900.
- Demonstration eines Falles von Pol. acut. Wiener med. Klub., 8. Nov. 1899. Wiener med. Presse. Offiz. Protokoll.
- Über seltenere Knochendeformitäten nach spinaler Kinderlähmung. Wiener med. Presse 1901.
- Beiträge zur Anatomie der Pol. ant. ac. Arb. a. d. Neurol. Instit. a. d. Wiener Univers. 1905, XII, p. 297.
- Klinische Studien über Pol. II. Klinische Untersuchung an 240 Fällen von spinaler Kinderlähmung. Jahrb. f. Kinderheilk. 1905, Bd. 61, H. 5, p. 742.
- Atypische Poliomyelitisfälle. Wiener klin. Wochenschr. 1909.
- Erfahrungen während der Poliomyelitisepidemie 1908/09 in Wien. Wiener klin. Wochenschr. 1909, 22 u. 37.
- Newmark, A little epidemic of pol. The medical News 1899.
- New Yorker Sammelforschung über die Epidemie 1907. Deutsch von Max Kärcher. Jena 1910.
- Niedner, Ein Fall von Poliomyelitis acuta der Erwachsenen. Münchener med. Wochenschr. 1898, 18.
- Nobécourt und Darré, Réactions méningées anatomiques et cliniques à la suite de l'injection intrarachidienne du sérum humain dans un cas de maladie de Heine-Medin. C. R. de la Soc. de Biol., Bd. 69.
- Nonne, Rückenmarkserkrankungen in Fällen von perniziöser Anämie, von Sepsis und von Senium usw. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 14, 1899.
- Oettinger und Marinesco, De l'origine infectieuse de la paralysie ascendante aigue ou maladie de Landry. Sem. médicale 1895.
- Oppenheim, Über die Poliomyelitis anterior chronica. Arch. f. Psych. XIX, 1888, S. 381.
- Zur Pathologie der chronischen atrophischen Spinallähmung. Arch. f. Psych., Bd. 24, 1892.
- Zur Encephalitis pontis des Kindesalters, zugleich ein Beitrag zur Symptomatologie der Facialis- und Hypoglossuslähmung. Berl. klin. Wochenschr. 1899.

- Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Berlin 1908.
- Osgood und Lukas, Transmission experiments with the virus of poliomyelitis. Journ. of the Americ. Med. Assoc. Vol. 56, 1911, Heft 7.
- Oxholm, Tilfaelde af omtrent samtidig optraedende Lammelse hos Börn. Tidskr. f. prakt. Med. 1887.
- Packard, Acute anterior poliomyelitis occurring simultaneously in a brother and sister. Journ. of nerv. and ment. dis. 1899.
- Painter, Über eine Epidemie von Kinderlähmung. Boston med. Journ., 11. Dez. 1902.
- Parker, Eine Epidemie spinaler Kinderlähmung. Brit. med. Journ. 18. 3. 1911.
- Parrot und Joffroy, Note sur un cas de paralysie infantile. Arch. de physiol. norm. et path., Tome III, 1870, S. 309.
- Pasteur, An epidemic of infantile paralysis occurring in children of the same family. Transactions of the Clinical Society, vol. XXX, London 1897.
- Pasteur, Foulerton und Maccormac, Ätiologie der akuten Poliomyelitis. Lancet 1908.
- Peiper, Das Auftreten der spinalen Kinderlähmung (Heine-Medinsche Krankheit) in Vorpommern. — Deutsche med. Wochenschr. 1910, 9.
- Perkins and Dudgeon, A case of acute Pol. in an adult with Marked Bulbar and Ocular Symptoms. Microscopical Report. Brain, Part. CXVII. 1907.
- Petit fils, Considérations sur l'atrophique aigue des cellules motrices. Paris 1873.
- Petren, Till fragan om poliomyelitens kliniska srällning, dess prognos och terapi. Nord. Tidskr. f. Terapi 1909.
- Petren und Ehrenberg, Etudes cliniques sur la poliomyélite aigue. Nouv. Iconogr. de la Salp. 1909.
- Pettersen, Epidemisk. poliomyelit i Lier 1906. Tidskrift for den norske laegeforening 1908, p. 393, 444.
- Pierracini, Una epidemia di paralisi atrophica spinale infantile. Lo Speriment 1895.
- Pirie, J. Harvey, A case of rapidly fatal acute poliomyelitis in an adult. Rev. of neurol. and psychiat., Edinburg 1910.
- Placzek, Beitrag zur spinalen Kinderlähmung. Berl. med. Gesellschaft 8. 5. 1901. Deutsche med. Wochenschr. 1901, 21.
- Zur pathologischen Anatomie der spinalen Kinderlähmung. Berliner klin. Wochenschr. 1901, 44.
- Platou, Nogle oplysninger om en epidemi af poliomyelitis anterior acuta i Aafjorden høsten 1904. Tidskr. f. norske Laegf. 1905.
- Pleuss, Über gehäuftes Vorkommen spinaler Kinderlähmung. Dissertation, Kiel 1899.
- Potpeschnigg, Bakteriologische Untersuchungsergebnisse bei Poliomyelitis (Heine-Medinsche Krankheit). Wiener klin. Wochenschr. 1909, 39.
- Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse aus der steiermärkischen Poliomyelitisepidemie im Jahre 1909. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 54, 1910.
- raetorius, Zur pathologischen Anatomie der Poliomyelitis anterior acuta infantum. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 58, Ergänzungsheft zu Heft 1, 1903.

- Prévost und Vulpian, Observation de paralysie infantile. C. R. de la Soc. de Biol. 1865, Dec.
- Probst, Über die Folgen der spinalen Kinderlähmung auf die höher gelegenen Nervenzentren. Wiener klin. Wochenschr. 1898.
- Rancken, Nagra fall af „barnförlamning“ behandlade med „banande öfningsterapi“. Finska Läkaresällsk. Handl. 1909.
- Raymond, Paralysie infantile. Atrophie musculaire. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1875.
- La paralysie ascendante aigue dans ses rapports avec la poliomyélite antérieure et la polynévrite motrice. Leçons sur les maladies du système nerveux Paris. 1897.
- Raymond und Sicard, Méningite cérébrale spinale à forme de paralysie infantile, cytodagnostic. Rev. neurol. 1902.
- Reckzeh, Die akute spinale Kinderlähmung im rheinisch-westfälischen Industriebezirk. Med. Klinik 1909, 45.
- Redlich, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Poliomyelitis anterior acuta infantum. Wiener klin. Wochenschr. 1894.
- Rénault, Poliomyélite aigue chez une femme enceinte. Soc. méd. des hôp. d. Paris. 24. III. 1911.
- v. Reuß, Ein Fall von Paralysis ascendens Landry. Charité-Annalen, Bd. 23, 1898.
- Rilliet und Barthez, Traité des maladies des enfants. Paris 1843, Tome II.
- Dieselben, Traité des maladies des enfants. 2. Aufl. Paris 1861.
- Rissler, Zur Kenntnis der Veränderungen des Nervensystems bei Poliomyelitis anterior acuta. Nord. med. Ark., Bd. XX, 1888.
- Referiert von v. Kahlden. Zentralbl. f. allg. Path. und path. Anat. Bd. V, 1894.
- Robertson und Chesley, Pathology and Bacteriology of acute anterior poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. Assoc., Bd. 55, 1910.
- Rocaz und Carles, Paralysie infantile des muscles de la paroi abdominale avec pseudohernie ventrale. Arch. méd. des enfants 1908.
- Roger et Damaschino, Recherches anatomo-pathologiques sur la paralysie spinale de l'enfance. C. R. de la Soc. de Biol. 1871, Bd. III.
- Roger, Atrophie musculaire progressive expérimentale. Annales de l'Institut Pasteur 1892.
- Roger et Damaschino, Des altérations de la moelle épinière dans la paralysie spinale de l'enfance et dans l'atrophie musculaire progressive. Revue de Méd. 1881.
- Römer, Diskussionsbemerkungen im ärztlichen Verein zu Marburg. 3. 11. 1910. Münchener med. Wochenschr. 1909, 48.
- Untersuchungen zur Ätiologie der epidemischen Kinderlähmung. Münchener med. Wochenschr. 1909, 49.
- Diskussionsbemerkungen gelegentlich der XIII. Versammlung südwestdeutscher Kinderärzte in Frankfurt a. M. Archiv f. Kinderheilk., Bd. 53.
- Weitere Mitteilungen über experimentelle Affen-Poliomyelitis. Münchener med. Wochenschr. 1910, 5.
- Römer und Joseph, Beitrag zur Natur des Virus der epidemischen Kinderlähmung. Münchener med. Wochenschr. 1910, 7.
- Dieselben, Über Immunität und Immunisierung gegen das Virus der epidemischen Kinderlähmung. Münchener med. Wochenschr. 1910, 10.

- Römer und Joseph, Spezifisch wirksames Serum gegen das Virus der epidemischen Kinderlähmung. Münchener med. Wochenschr. 1910, 11.
- Dieselben, Beiträge zur Prophylaxe der epidemischen Kinderlähmung. Münchener med. Wochenschr. 1910, 18.
- Dieselben, Zur Natur und Verbreitungsweise des Poliomyelitisvirus. Münchener med. Wochenschr. 1910, 20.
- Römer, Diskussionsbemerkungen gelegentlich der 4. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie. Berlin 20. 5. 1910. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 47. Ref.
- Epidemiologische und ätiologische Studien über die spinale Kinderlähmung. Verhandl. des Deutschen Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden 1910.
- Römer und Joseph, Noch einige Experimente zur Poliomyelitisfrage. Münchener med. Wochenschr. 1910, 51.
- Roset, J. Pequeña epidemia de poliomyelitis anterior aguda infantil. Med. de los niños 1905, Nr. 4.
- Rossi, Reprises chroniques de poliomyélite aiguë de l'enfance avec apparences de myopathie. Rev. neurol. 1905.
- Coincidence chez un même malade de la paraplégie cérébrale infantile et de la paralysie spinale infantile. Nouv. Iconogr. de la Salp. 1907.
- Roth, Anatomischer Befund bei spinaler Kinderlähmung. Virchows Archiv, Bd. 58, 1873.
- Rothmann, Über die sekundären Degenerationen nach Ausschaltung des Sakral- und Lendenmarkgrau durch Rückenmarksembolie beim Hunde. Archiv f. Anatomie und Physiol. 1899.
- Rumpf, Beiträge zur pathologischen Anatomie des zentralen Nervensystems. Archiv f. Psych. 1885.
- Russel, J. Risien, The prognosis and treatment of acute anterior poliomyelitis. Med. Soc. Transact. 1908.
- Sahli, Zur Lehre von den spinalen Lokalisationen. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1883.
- Salomon, Zur Diagnose und Therapie einiger Lähmungsformen im kindlichen Alter. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F., Bd. I, 1868.
- Sander, Über Rückwirkung der spinalen Kinderlähmung auf die motorischen Gebiete der Hirnrinde. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1875.
- Schaffer, Pathologie und pathologische Anatomie der Lyssa. Zieglers Beiträge, Bd. 7, 1890.
- Scheltema, Manshot, Travagliano u. a., Medeeling over de poliomyelitis-opeentooping 1905—06 in Nederland. Ned. Tydschr. von Geneesk. XXXIII, 777.
- Schlesinger, Verhandl. der deutschen Nervenärzte. III. Jahresversammlung Wien 1909.
- Schmaus, Beitrag zur Kasuistik der akuten hämorrhagischen Myelitis, Myelitis bulbi und Landry'schen Paralyse. Zieglers Beiträge 1905.
- Akute Myelitis. Ergebnisse von Lubarsch-Ostertag. Wiesbaden 1904.
- Schmaus und Sacki, Vorles. über die path. Anat. d. Rückenmarks. 1901.
- Schonka, Über die Art des Auftretens der infektiösen Poliomyelitis. Das österreich. Sanitätswesen, Jahrg. XXI, 1909, 49, S. 498.
- Schüller, Drei Fälle poliomyelitischer Lähmung einer unteren Extremität mit positivem Babinski. Neurolog. Zentralbl. 1905.
- Schultze, Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des

- zentralen Nervensystems, insbesondere des Rückenmarks. Virchows Archiv, Bd. 68, 1876.
- Die anatomischen Veränderungen bei den akuten atrophischen Lähmungen der Erwachsenen. Virchows Archiv, Bd. 73, 1878.
 - Über die Ursache der akuten Poliomyelitis. Niederrhein. Gesellschaft f. Natur- und Heilkunde in Bonn 22. 11. 1897. Deutsche med. Wochenschr. 1897, 25, V.
 - Zur Ätiologie der akuten Poliomyelitis. Münchener med. Wochenschr. 1898, 38.
 - Zur Anatomie und Ätiologie der akuten Poliomyelitis. Münchener med. Wochenschr. 1904, 23 (Sitzungsbericht).
 - Zur pathol. Anatomie und Ätiologie der akuten Poliomyelitis. Zieglers Beiträge, Bd. 7, 1905.
- Schwalbe, Untersuchung eines Falles von Poliomyelitis acuta infantum im Stadium der Reparation. Zieglers Beiträge, Bd. 32, 1902.
- Seeligmüller, Über Lähmungen im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F., Bd. XII, 1878/79.
- Spinale Kinderlähmung. Handb. der Kinderkrankh., herausgegeben von Gerhardt, Bd. V, 1880.
- Selter, Diskussionsbemerkungen auf der 4. Tagung der Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. 47.
- Sherman und Spiller, Acute polioencephalomyelitis in an adult. Philadelphia med. Journ. 1900.
- Shidler, The epidemic of spinal disease in Nebraska. The Journ. Americ. med. Assoc. 1910.
- Siemerling, Zur pathologischen Anatomie der spinalen Kinderlähmung. Arch. f. Psychiatrie, Bd. 26, 1894.
- Neurologisches Zentralbl., Bd. X, 1891.
- Singer, Über experimentelle Embolien im zentralen Nervensystem. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 18, 1907.
- Sitta, Autopsie d'un cas de paralysie infantile. XIII. International. med. Kongreß Paris 1900.
- Sneve und Ramsey, Epidemic poliomyelitis. St. Paul med. Journ. 1909, 11.
- Spieler, Zur Epidemie der Heine-Medinschen Krankheit (Poliomyelitis anterior acuta) in Wien 1908/09. Wiener med. Wochenschr. 1910, 13.
- Spiller, A report of two cases of paraplegia occurring in variola. One being a case of anterior Poliomyelitis in an adult. Brain CIII, 1903.
- Stadelmann, Beitrag zur Pathologie und pathol. Anatomie der Rückenmarkserkrankungen. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 33, 1883.
- Starr, Epidemic infantile paralysis. Journ. of the Americ. med. Assoc. 1908, Vol. 51.
- Stephens, Recent Epidemics of 135 Cases of acute ant. Pol. occurring in Victoria Intercolonial. Med. Journ. of Australasia 1908.
- Sterne, Rapports de la paralysie infantile avec la paralysie spinale aigue de l'adulte et l'atrophie musculaire progressive. Thèse de Nancy 1891.
- Stiefler, Über die epidemische spinale Kinderlähmung und ihr Auftreten in Oberösterreich. Med. Klinik 1910, 44.
- Strobel, Fricke und Dahm, Die spinale Kinderlähmung. Duisburger Ärzteverein 26. 11. 1909. Münchener med. Wochenschr. 1909, S. 2553.
- Straßburger, Zur Klinik der Bauchmuskellähmungen auf Grund eines

- Falles von isolierter partieller Lähmung nach Poliomyelitis anterior acuta. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1906.
- Strauss and Huntoon, Experimental studies on the aetiology of acute poliomyelitis. New York med. Journ. 1910, Jan.
- Strauss, The pathology of acute poliomyelitis. Report of the collective investigation committee on the New York epidemic of 1907.
- The pathology of acute poliomyelitis. Pediatrics, August 1910.
- Strümpell, Über die Ursachen der Erkrankungen des Nervensystems. Deutsches Arch. f. klin. Medizin, Bd. 35. 1884.
- Über akute Encephalitis der Kinder (Polioencephalitis acuta, cerebrale Kinderlähmung). Jahrb. f. Kinderheilk. 1885. Bd. XXII, N. F.
- Zur Ätiologie der spinalen Kinderlähmung (Poliomyelitis acuta). Beiträge zur pathologischen Anatomie und klin. Medizin, Leipzig 1887.
- Strümpell und Barthelmes, Über Poliomyelitis acuta der Erwachsenen und über das Verhältnis der Poliomyelitis zur Polyneuritis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 18, 1900.
- Strümpell, Akute Poliomyelitis. Deutsche med. Wochenschr. 1908, S. 1611, Vereinsbeilage.
- Sturm, Spinale Kinderlähmung und epidemische Parese bei Hunden. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1909, 47, S. 867.
- Takahashi, Ein Fall akut entstandener doppelseitiger Lähmung des äußeren Oculomotorius und des Trochlearis. Klin. Monatsblätter für Augenheilkunde 1908.
- Taylor, H. L., Is infantil Paralysis epidemic? New York med. Journ. 1897, 7. August.
- Taylor, E. W., Poliomyelitis of the adult. The Journ. of nerv. and mental diseases 1902, August.
- Fred., Transactions of the Patholog. Society of London 1879, XXX, S. 197.
- M., An epidemic of poliomyelitis. The Philadelphia med. Journ. 1898, 29. Jan.
- Tedeschi, Paralisi spinale infantile acuta con emiatrofia faciale ed atrofia del nervo ottico. Atti dell' Accademia di Scienze Mediche e Naturali in Ferrara 1904.
- Thoinot et Masselin, Contributions à l'étude des localisations médullaires dans les maladies infectieuses. Deux maladies expérimentales à type spinal. Revue de méd. 1894, S. 449.
- Thomas, Two cases of acute ascending paralysis with autopsies. Journ. of nerv. and ment. dis. 1897.
- Tiedemann, Poliomyelitis acuta und Meningitis cerebro-spinalis. Münch. med. Wochenschr. 1906.
- Triboulet und Lippmann, Poliomyélite antérieure aigue, ponction lombaire, mononucléose. Bull. et mém. de la Soc. des Hôp. de Paris 1902.
- Turner, A portion of the spinal cord, with drawings and microscopical specimens, from a case of acute anterior poliomyelitis in a child, fatal within six weeks from the onset. Transactions of the patholog. Society of London, Bd. 30, 1879.
- Underwood, Traité des maladies des enfants. Trad. de l'anglais par Lefèvre de Villebrune. Paris 1786.
- A treatise on the disorders of child hood and management of infants from the birth. The third edition. London 1814, Vol. II, S. 87.

- Underwood, *Traité des maladies des enfants*. — Trad de l'anglais par Eusèbe de Salle. Paris et Montpellier 1823, S. 674.
- *Handbuch der Kinderkrankheiten*. Von Dr. F. W. Schulte. 1848.
- Vieten, Die akute spinale Kinderlähmung als epidemische Infektionskrankheit. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung* 1909, 20, S. 634.
- Vincent, Sur un cas expérimental de poliomyélite infectieuse aigue ayant simulé le syndrome de Landry. *Arch. méd. expér.* 1893.
- Volkman, Über Kinderlähmung und paralytische Kontrakturen. *Sammlung klin. Vorträge* 1870, 1.
- Vulpian, Cas d'atrophie musculaire graisseuse etc. — *Archives de phys. norm. et pathol.* 1868, Vol. III.
- Vulpian, Die Behandlung der spinalen Kinderlähmung. Leipzig 1910.
- Wade, R. R., The recent epidemic of infantile paralysis. *Australasian Med. Gazette* 1904, July.
- Wendenburg, Poliomyelitis anterior acuta. Statistik der in der Göttinger medizinischen Klinik und Poliklinik von 1874 bis 1901 beobachteten Fälle von Poliomyelitis. *Inaug.-Diss.* Göttingen 1903.
- West, *Lectures on the diseases of infancy and childhood*. Sec. ed. London 1852, S. 145.
- Westermann, Die in der Göttinger medizinischen Poliklinik vom 1. Januar 1877 bis 1. Januar 1901 beobachteten Fälle von Poliomyelitis anterior. *Inaug.-Diss.* Göttingen 1903.
- Wickman, Studien zur Poliomyelitis acuta. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Myelitis ac. *Arb. aus d. pathol. Institut d. Universität Helsingfors*, 1905, S. 109.
- Studien über Poliomyelitis acuta. Berlin 1905.
- Beiträge zur Kenntnis der Heine-Medinischen Krankheit (Pol. ac. und verwandte Erkrankungen). Berlin 1907.
- Über die Prognose der ak. Pol. und ätiol. verwandter Erkrankungen. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. 63, Heft 1—4, p. 362. *Festschr. f. Prof. Dr. S. E. Henschen*.
- Sur les prétendues relations entre la poliomyélite ant. aigue et la méningite cérébro-spinale sous forme épidémique. *Mem. d. l. Société méd. des Hôp. d. Paris*.
- Weitere Studien über Pol. ac. Ein Beitrag zur Kenntnis der Neurophagen und Körnchenzellen. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, Bd. 38.
- Über akute Poliomyelitis und Polyneuritis. *Zeitschr. f. die gesamte Neurologie und Psych.* 1910.
- *Verhandl. der 82. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte, Königsberg* 1910.
- Die akute Poliomyelitis bzw. Heine-Medinische Krankheit. Berlin 1911.
- Wiley and Darden, An epidemic of acute anterior poliomyelitis. *Journ. of the Americ. med. Ass.*, Vol. LII, 1909, 8.
- Wilke, Erscheinungen der Poliomyelitis anterior acuta (spinale Kinderlähmung) bei Hühnern. *Deutsche tierärztl. Wochenschr.* 1909, 16.
- Williams, A case of Strümpell's paralysis (Polioencephalitis) combined with infantile paralysis. *Lancet* 1898.
- Williamson, The early changes in the spinal cord in acute anterior poliomyelitis of the adult. *Medical chronicle* 1890.
- Wollenweber, Beobachtungen über die epidemisch auftretende spinale Kinderlähmung. *Zeitschr. f. Medizinalbeamte* 1909, 21.

- Wollstein, A Biological Study of the Cerebrospinal Fluid in ant. Poliom.
Journ. of experimental medicine 1908.
- Zappert, Klinische Studien über Poliomyelitis. Jahrb. f. Kinderheilk.
N. F., Bd. III, H. 2, 1901.
- Über gehäuftes Auftreten und Gelegenheitsursache der Poliomyelitis.
Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 53.
 - Bemerkungen über die derzeitige Poliomyelitisepidemie in Wien und
Umgebung. Wiener klin. Wochenschr. 1908, 47.
 - Die Poliomyelitiserkrankungen in Wien und Niederösterreich im
Jahre 1908. Gesellschaft f. innere Medizin und Kinderheilk. in Wien
4. 11. 1909. Berliner klin. Wochenschr. 1909, 47.
 - Die Epidemie der Heine-Medinschen Krankheit (Poliomyelitis) in Wien
und Niederösterreich im Jahre 1908. Wien. med. Wochenschr. 1909, 46
und Jahrb. f. Kinderheilk. 1910, Bd. 72.
 - Organische Erkrankungen des Nervensystems: Handb. d. Kinderheilk.
von Pfandl und Schloßmann, 2. Aufl. 1910.
 - Verhandl. der 82. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte
Königsberg 1910.

Nachtrag.

Erst nach Abschluß der letzten Korrekturen erschien und konnte
deshalb nicht mehr berücksichtigt werden:

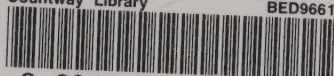
- Krause, Die akute epidemische Kinderlähmung-Therapie der Gegenwart
1911, 4 u. 5.
- Levaditi, The recent epidemiological and experimental researches on
infantile paralysis. Journ. of the royal institute of public health
1911, Bd. 19, Nr. 1, 2 u. 3.
- Zappert, v. Wiesner und Leiner, Studien über die Heine-Medin-
sche Krankheit (Poliomyelitis acuta). Leipzig und Wien 1911.

12.A.5.

Die epidemische Kinderlähmung (1911)

Countway Library

BED9661



3 2044 045 695 384

12.A.5.

Die epidemische Kinderlähmung (1911)

Countway Library

BED9661



3 2044 045 695 384